

Travail de la Clinique ophtalmologique de l'Hôtel-Dieu
et de l'Hôpital Saint-Denis

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

305

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis JEAN

Né le 27 novembre 1911, à Toulouse (Haute-Garonne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES
COMPOSÉS ORGANO-SOUFRÉS

LEUR APPLICATION AU TRAITEMENT
DES COMPLICATIONS OCULAIRES DE LA BLENNORRAGIE

Président: M. TERRIEN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis JEAN

Né le 27 novembre 1911, à Toulouse (Haute-Garonne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES
COMPOSÉS ORGANO-SOUFRÉS

LEUR APPLICATION AU TRAITEMENT
DES COMPLICATIONS OCULAIRES DE LA BLENNORRAGIE

Président: M. TERRIEN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN

Professeur de Clinique ophtalmologique à la Faculté de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Ophtalmologiste de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'honneur

*Pour le grand honneur qu'il me fait de
présider cette thèse. Hommage respectueux
de reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL BLUM

Ancien Chef de Clinique
Assistant à l'Hôpital Saint-Louis
Médecin-chef du Centre antivénérien à l'Hôpital Saint-Denis

*Qui m'a proposé ce sujet de thèse ;
qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma profonde reconnaissance et l'assu-
rance de mon entier dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARC-ADRIEN DOLLFUS

Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris

*Qui le premier, a employé en ophtalmo-
logie les composés organo-soufrés et qui
nous a si aimablement fourni une pré-
cieuse documentation.*

En témoignage de ma reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MESSIEURS LES DOCTEURS JEAN BRALEZ,
MAX LARDAT

A MON EXCELLENT CAMARADE
Y. M. LE BALC'H

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES
COMPOSÉS ORGANO-SOUFRÉS

INTRODUCTION

Parmi les complications de la blennorragie l'une des plus importantes, sinon des plus fréquentes, est la conjonctivite blennorragique avec parfois atteinte cornéenne et perforation du globe. Qu'il s'agisse de blennorragie oculaire du nouveau-né contaminé au passage de la filière génitale, ou de blennorragie oculaire de l'adulte coïncidant le plus souvent avec une blennorragie urétrale, le problème du traitement de cette localisation a toujours attiré l'attention des ophtalmologistes.

Si un traitement préventif par le nitrate d'argent chez le nourrisson, si des soins d'hygiène chez l'adulte atteint de blennorragie ont diminué le nombre des complications oculaires gonococciques, si enfin, la découverte de l'argent colloïdal a permis de traiter efficacement la plupart des blennorragies oculaires, cependant il nous a semblé intéressant de rechercher si les nouveaux produits chimiothérapeutiques, employés dans la blennorragie génitale masculine ou féminine, se montraient aussi actifs dans cette localisation de la blennorragie.

Nous avons suivi à l'Hôpital de Saint-Denis, le traitement des blennorragies par les composés sulfamidés et sulfonés, dans le Service de consultations de MM. les D^{rs} P. Blum, J. Bralez et M. Lardat que nous remercions de l'accueil bienveillant qu'ils nous ont toujours réservé.

Nous avons eu l'occasion de traiter deux cas de conjonctivites blennorragiques : l'un au centre prophylactique même, l'autre dans le Service de contagieux du D^r Raymond Archambaud que nous remercions de nous avoir largement ouvert les portes de son Service.

D'autres auteurs, ophtalmologistes et non plus vénéréologues poursuivaient en même temps des recherches parallèles : en particulier, le D^r Dollfus, Di Matteo et Mlle Proux présentaient dès le 16 février 1938 à la Société d'Ophtalmologie de Paris, 7 cas de complications oculaires de la gonococcie traitées par la chimiothérapie soufrée : nous remercions tout particulièrement ces auteurs, d'avoir bien voulu nous communiquer leurs observations. R. Pages et J. Daquet de Rabat ont bien voulu nous communiquer 3 observations extrêmement intéressantes avec quelques commentaires qui nous seront très précieux, venant d'auteurs qui voient beaucoup de conjonctivites blennorragiques.

Nous remercions aussi le professeur Pautrier et le D^r Laugier de Strasbourg, des observations qu'ils nous ont communiquées si aimablement.

*
* *
*

Nous résumerons brièvement l'histoire de la Chimiothérapie soufrée, de son application au traitement de la blennorragie, des incidents ou accidents qu'elle peut présenter.

Nous apporterons quelques documents personnels sur ces incidents ou accidents et en particulier, sur cette question soulevée peut-être à la légère de l'atteinte de la spermatogénèse. Nous étudierons plus particulièrement les corps employés dans la blennorragie oculaire, et enfin leur application clinique.

HISTORIQUE

Après les recherches intéressantes de Jausion dès 1925, sur le traitement de la blennorrhagie par les dérivés de l'acridine, les recherches de Young sur le mercurochrome 220 et de Barbellion en 1930 sur ce même sujet, survint en 1932, la découverte et l'étude chimique du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine par Mietch et Klarer.

Ce n'est que 3 ans plus tard que Domagk eut l'idée d'expérimenter ce produit dans l'infection streptococcique et découvrit l'action préventive absolument remarquable de ce corps. Dix souris furent infectées par des doses mortelles de streptocoques hémolytiques; puis traitées par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine : toutes guérissent très rapidement. Domagk vérifia, de même que l'infection disparaît d'autant plus vite que le traitement est précoce. Ces travaux furent à l'origine d'une chimiothérapie qui, en moins de 2 ans, s'est étendue à de nombreuses infections.

Le 23 novembre 1935, M. et Mme J. Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet, rapportèrent qu'ils avaient entrepris une étude systématique des composés

azoïques de formule voisine du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine et que les substances douées d'une activité antistreptococcique renfermaient, à côté de noyaux substitués variés, un fragment identique qui était à lui seul, l'élément actif : ce noyau est le para-amino-phényl-sulfamide, ou 1162 F, qui est incolore.

Dans ses travaux, Domagk signalait que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine efficace *in vivo*, était inactif *in vitro*.

J. Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet observèrent au contraire que le 1162 F. était doué de propriétés bactéricides et bactériostatiques *in vitro* sur certaines souches de streptocoques hémolytiques.

Il est également possible, comme l'ont montré Bliss et Long, de rendre actifs *in vitro*, certains composés azoïques qui se montraient inactifs contre certaines souches de streptocoques, en les réduisant avec le chlorhydrate de cystéine, qui réalise comme dans le corps humain la dissociation et libère le noyau sulfamidé.

Le para-amino-phényl-sulfamide aurait également une action empêchante contre certaines moisissures.

A la suite d'autres recherches J. Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet purent démontrer que le composé azoïque seul ne présentait pas de propriétés thérapeutiques antibactériennes, mais qu'il sensibilisait l'organisme et qu'il était possible d'obtenir des phénomènes allergiques : soit en sensibilisant l'organisme avec le composant azoïque seul et en utilisant le

chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine pour provoquer l'infection déchaînée, soit en agissant inversement ; les conclusions de ces travaux sont les suivantes :

- I. La qualité de la substance colorante ne joue aucun rôle, et toutes les modifications apportées dans le deuxième noyau n'ont aucune influence sur son action antistreptococcique ;
- II. Par contre, toute modification apportée sur le premier noyau supprime pratiquement cette action antistreptococcique ;
- III. le 1162 F. possède une action directe *in vitro* sur le streptocoque hémolytique.
- IV. les corps plus complexes, colorants ou non, qui ont une action bactéricide *in vivo*, en sont tous dérivés, et n'agissent que par coupure dans l'organisme.
- V. le 1162 F. est beaucoup moins toxique que les composés colorés.

D'autre part, ces arguments ont été discutés par P. Gley et A. Girard, qui n'ont pu vérifier au cours de 3 séries d'expériences, l'action antistreptococcique *in vitro* du 1162 F et ont simplement noté l'atténuation de virulence des germes, action qu'ils ont observée également avec le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ; ils en concluent donc que, *in vitro*, les deux corps agissent parallèlement, c'est-à-dire peu.

Peut-être faut-il en conclure que, comparable à l'action des composés arsenicaux et mercuriels, l'ac-

tion de ces corps ne se fait pas directement sur les germes, mais par l'intermédiaire de l'organisme dont ils accroissent le système de défense (Levaditi et Vaisman, Feldt).

Utilisés primitivement dans les infections streptococciques, ces corps furent rapidement essayés sur d'autres germes : le Staphylocoque, le Colibacille, le Méningocoque et le Gonocoque.

Cette expérimentation fut d'ailleurs conduite souvent de façon imprudente aux Etats-Unis et en Angleterre alors que l'on ignorait la posologie de ces corps, les accidents et incidents qu'ils pouvaient provoquer chez l'homme.

Quoi qu'il en soit, Buttle, Gray et Stephenson essayèrent avec succès le 1162 F. dans la méningococcémie de la souris ; et les essais cliniques confirment son action.

En raison des rapports biologiques existant entre méningocoque et gonocoque, il était logique d'expérimenter sur celui-ci l'action du 1162 F et des autres dérivés. Mais la difficulté d'obtenir au laboratoire une infection gonococcique virulente, d'évolution constante, empêcha longtemps l'étude expérimentale et c'est à la clinique que l'on a demandé les premiers résultats. Nous y reviendrons.

Depuis, de nombreux corps ont été expérimentés :

En Allemagne, Grütz et Felke expérimentent un dérivé étudié par Domagk : le D. B. 90 ;

R. L. Mayer signale que le remplacement de l'amine du 1162 F. par un nitro : NO^2 , augmente l'activité

antistreptococcique ; ainsi sont obtenus les dérivés nitro-phényl-sulfamidés, aujourd'hui abandonnés à cause de leur toxicité.

En collaboration avec Vaisman et Girard, Levaditi déclarait récemment avoir expérimenté environ 140 dérivés benzéniques sulfamidés, sulfonés ou sulfoxidés, azoïques ou non ; quelques-uns de ces corps le 62 G, le 110 M, et le 113 M. se seraient révélés particulièrement curatifs.

De leur côté Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet mettaient au point de nouveaux composés sulfonés ou sulfurés qui sont doués de propriétés non seulement antistreptococciques ou antigonococciques, mais encore se sont révélés d'excellents antipneumococciques et autorisent de très grands espoirs.

Application des composés sulfamidés et sulfonés au traitement de la blennorrhagie.

HISTORIQUE.

Linser en Allemagne, puis Ehlers essaient les premiers en 1936, le traitement de la blennorrhagie par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, sans succès.

Les premiers résultats furent obtenus avec le 1162 F.

Simultanément Dees et Colton en Amérique, Durel puis Benda et Palazzoli en France publièrent les résultats obtenus dans la blennorrhagie masculine et féminine.

Depuis de nombreux auteurs employèrent soit le sulfamide soit d'autres produits sulfonés ou sulfoxydés. D'autre part, Levaditi et Vaisman mettaient au point une technique pour obtenir une race de gonocoques extrêmement virulente, permettant de juger expérimentalement, la valeur des produits employés.

Actuellement il ne se passe pas de semaine qu'un auteur ne fasse connaître les résultats de son expérimentation.

Une conférence de Chimiothérapie de la blennorragie vient de se réunir récemment (21 mars 1938) au ministère de la Santé publique.

A cette conférence de très nombreux auteurs ont apporté une documentation extrêmement importante. A la lumière de tous ces renseignements nous pouvons actuellement étudier d'abord la façon dont les produits agissent, ensuite les avantages et inconvénients des différents produits qui nous sont proposés.

En ophtalmologie, Dollfus fut le premier (octobre 1937), à traiter la blennorragie oculaire par les nouveaux composés ; et enfin récemment (3 février 1938), Paul Blum, Jean Bralez et Max Lardat pouvaient publier la première observation d'ophtalmie gonococcique guérie par le 1399 F, dans la thèse inaugurale de leur élève Ronzeaud.

Mécanisme de l'action des dérivés sulfamidés et sulfonés dans la blennorragie.

L'action de ces dérivés sur la blennorragie oculaire permet semble-t-il, d'élucider en partie le problème du mode d'action de ces dérivés sur le gonocoque.

On sait que 80 % au moins du produit s'élimine par les urines. Est-ce par cette voie que se fait la stérilisation de la blennorragie urétrale ? Il ne semble pas, car il ne serait pas possible alors d'expliquer les guérisons obtenues dans les cas de blennorragie chez la femme et dans les cas de rhumatismes gonococciques (M. Brulé et Hillemand) et aussi dans d'autres affections et en particulier les streptococcies, les méningites à méningocoques ou à streptocoques.

Ces conditions nous font supposer que les sulfamides et les sulfones agissent par voie sanguine et urinaire associées.

Il serait important pour le démontrer de rechercher le pouvoir bactéricide des urines des malades traités par ces corps.

Ces composés agissent-ils directement sur les germes ? M. J. Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet ont réa-

lisé *in vitro* des expériences qui tendraient à démontrer le pouvoir bactéricide direct des sulfamides.

Mais les résultats de ces expériences, d'une part ont été discutés par M. Girard et Gley, d'autre part montrent que ces sulfamides n'ont pas un pouvoir bactéricide suffisant pour expliquer l'action de tout premier ordre obtenue par l'expérimentation sur l'animal.

Aussi d'autres auteurs (Levaditi et Vaisman, Felke) ont-ils pensé que ces corps agissent soit en augmentant les moyens de défense de l'organisme contre les infections, soit en paralysant les germes (fonction acapsulo-génétique). Le pouvoir bactériostatique de la sulfamide a été en effet constaté *in vitro*.

Nous pouvons dire qu'à l'heure actuelle, la question est loin d'être résolue, qu'il s'agisse de l'action sur le gonocoque, ou de l'action sur le streptocoque.

Levaditi a enfin montré que ces composés jouissent de propriétés antiendotoxiques, soit vis-à-vis des endotoxines du gonocoque, soit vis-à-vis de celles du méningocoque, soit vis-à-vis de l'endotoxine du B. d'Aertrycke, préparée chimiquement par Boivin et Mme Mesrobeann.

C'est le premier exemple connu de chimiothérapie antitoxique.

Composition chimique des différents produits.

A l'heure actuelle ont été employés dans la thérapeutique les produits suivants :

A. Les amino-phényl sulfamides :

1° le para-amino-phényl sulfamide ou 1162 F . dont la formule est la suivants :



soluble à 8 % ; on l'emploie sous forme de comprimés à 0 gr. 50 ou 0 gr. 30 ;

2° parmi les dérivés colorés, nous trouvons le chlorhydrate de 4' sulfamido 2, 4 diamino-azobenzol ;

3° parmi les dérivés non colorés :

a) le dérivé benzylé : Benzyl para-amino-phényl-sulfamide ou 46 R. P. (insoluble) ;

b) un composé plus complexe très soluble : p — (γ-phénylpropyl-amino phényl-sulfamide α-γ — disulfonate de sodium — ou 40 R P.

4° le D. B. 90 de Domagk est un disulfamide : p-aminophénylsulfonyl-aminophényl-diméthylsulfamide ;

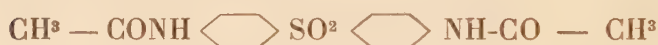
5° le 109 M. est la para-amino-phényl-sulfamide-formaldéhyde-sulfite de soude.

B. Les nitro-phényl-sulfamides ont été abandonnés à cause de leur toxicité.

C. Les sulfoxides parmi lesquels nous trouvons :
le 4-nitro-4' amino-diphényl-sulfoxyde ou 62 G que Girard, Levaditi et Vaisman ont signalé comme le plus actif parmi de nombreux corps étudiés par eux.

D. Les sulfones parmi lesquels le plus employé actuellement est le :

di (para-acétyl aminophényl) sulfone ou 1399 F. dont la formule est la suivante :



dans laquelle on ne trouve plus le groupement $\text{SO}_2 - \text{NH}_2$, ce qui montre qu'il s'agit bien d'un corps très différent des précédents ; il est presque insoluble dans l'eau.

Ces corps sont peu toxiques au laboratoire (L. Fourneau, Halpern et Mayer) : des doses de 10 gr. par kilo de 46 R. P. sont bien tolérées par le cobaye et la souris. Il en est de même pour le 1399 F.

Marshall, Emerson et Cutting ont étudié l'absorption et l'élimination de la para-amino-phényl-sulfamide :

De leurs travaux il ressort que ce corps passe très vite dans le sang, même lorsqu'il est donné uniquement par voie buccale. On le retrouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien.

Environ 80 % du produit s'élimine par l'urine, soit tel, soit sous forme de conjugué.

Lorsque le produit est donné à doses rapprochées, le taux dans le sang augmente, et d'autre part, on retrouve le corps pendant quelques jours après la dernière administration, mais la majeure partie est éliminée au bout de 24 heures.

Ceci indique donc qu'il faudra donner une dose forte au début pour obtenir un taux de concentration convenable que l'on entretiendra par des doses moins fortes.

Etude clinique des corps organo-soufrés employés dans le traitement de la blennorrhagie.

I. — 1162 F.

POSOLOGIE.

Traitement par le sulfamide seul.

Il a été constaté dès le début que dans ce cas il était indispensable de prescrire des doses assez importantes de sulfamide. C'est d'après les données de Durel et de Dees et Colston que la plupart des expérimentateurs fixèrent leur posologie.

Ces résultats, pour être favorables, comportent l'administration de 4 grammes au moins de sulfamide pendant 2 à 3 jours. Cette dose est abaissée à 3 grammes dans les jours qui suivent et pendant une semaine au moins, pour être diminuée encore jusqu'à la guérison.

Il n'y a pas intérêt à employer des doses insuffisantes : car d'après Milian, il est très possible que le médicament sulfamidé ait sur le gonocoque une action biotrope ; cette action pourrait même se produire d'après le même auteur, au début d'un traitement

Noms des auteurs	Quantités	Nombre de jours	Formes	Résultats
Durel	4 gr. puis 3 gr.	7 7	Aiguës Subaiguës	100 cas : 66 guérisons en 15 jours 19 guérisons en 30 jours 15 échecs
Id.	Id.	Id.	Prolongées	33 cas : 18 bons résultats 12 résultats de qualité moyenne 3 échecs
Dees et Colston	4 gr. 80 puis 3 gr. 60 3 gr. 40	2 3 8	Toutes variétés	1 ^{re} statistique : 19 cas : tous favorables 2 ^e statistique : 47 cas : 36 guérisons en moins de 5 jours 2 guérisons après 2 ^e série de traite- ment 5 améliorations 3 échecs
Herrold	1 gr. 20 à 2 gr. 60 2 gr. à 3 gr. et jusqu'à 5 gr. 2	7 à 21 Id.	Chroniques Subaiguës Aiguës	14 cas : 1 échec 4 cas : 1 guérison 3 améliorations 14 cas : 4 guérisons
Girard-Durel-Gallix	4 gr. puis 3 gr.	7	Aiguës	35 cas : 3 échecs 3 résultats médiocres
Cokkinis	4 gr. à 5 gr. puis 3 gr. puis 1 gr. 5	4 8 8		150 cas : Bons résultats

Noms des auteurs	Quantités	Nombre de jours	Formes	Résultats
Palazzoli et Bovet	3 gr.	7	»	9 cas : 8 guérisons en 6-6-13-16 jours 5 résultats médiocres. Disparition du gonocoque en 21-21-40-40 et 44 jours
Sezary	3 gr.		»	Bons résultats
Bocage	2 à 3 gr.		»	Bons résultats
Ferrabouc	2 à 3 gr.		»	44 cas : 72 % de guérisons
Quintart	2 à 3 gr.		»	21 cas : 19 guérisons
Johson	5 gr. 4 gr. 2 ou 3 gr.	2 ou 3 2 ou 4	»	64 cas : 50 % de guérisons en 10 jours
Delaunay	4 gr. puis 3 gr. puis 3 gr.	7 7 repos de 4 jours puis 10 jours	»	Bons résultats
Blum, Bralez, Lardat	4 gr. puis 3 gr.	7 7 à 10	Aiguës Subaiguës Chroniques	7 cas : 5 guérisons rapides 2 échecs Résultats excellents
Reuter	2 gr. 60	»	Aiguës Chroniques	Résultats rapides : 37 guérisons sur 40 cas. 53 guérisons sur 60 cas.

Barbellion	5 gr. 1 gr. 5 à 2 gr. 4 gr.	8 à 10 jours	Aiguës Aiguës Chroniques	70 % de guérisons en un temps moyen de 5 jours 20 % de guérisons en 20 à 30 jours 80 % de succès
Pautrier et Laugier (de Strasbourg)	3 gr. puis 2 gr. Id. Id.	7 Id. Id.	Aiguës ant. Aiguës totales Chroniques	3 guérisons en 15-15-21 jours 5 guérisons en 15-15-21-60 jours 1 guérison en 8 jours
Bonnet (de Nancy)	?	?	Aiguës	11 cas : 8 guérisons en 4 à 23 jours 3 échecs
Gaté et Cuilleret (Lyon)	4 gr. 3 gr. repos de 4 jours 1 à 2 gr.	7 jours 7 » 6 »	Aiguës	30 cas environ : 24 guérisons 3 échecs 4 amélior., : 1162 F seul 1162 + lavages
Lacassagne	Même posologie		?	17 cas : 10 guérisons en 10 à 15 jours 7 échecs
Colas	Même posologie		Aiguës Chroniques	7 cas : 5 guérisons 2 échecs 3 cas : 3 guérisons en 15 jours
Michel	3 gr.	14 jours		11 cas : 7 succès 4 échecs, dont une rectite gonococ- tique
Favre, Michel, Chamal	?		Aiguës	7 cas : 6 succès 1 échec
Sably, Blau, Rouvier	4 gr. 3 gr.	7 jours 7 »	Aiguës	40 cas : 13 cas (dont 2 épididymites) guéris en moins de 15 jours A partir du 15 ^e jour, les malades furent traités par le 1162 F + lavages

donné à doses suffisantes. D'autre part, Barbellion note que dans 10 % des cas de blennorrhagie traités par le 1162 F. à faibles doses (1 gr. 50) il ne se produit pas d'amélioration et au contraire la guérison est très difficile à obtenir. Enfin une posologie trop faible risquerait d'entraîner la formation d'une race de gonocoques spécialement résistants. Cette hypothèse est émise par M. Ramarony de Bordeaux.

Nous reviendrons sur la sulfamido-résistance au chapitre des incidents et accidents de la médication.

Employé seul le sulfamide doit, pour être efficace, avoir une action immédiate sur la sécrétion. Dès les premières 24 ou 48 heures, celle-ci se fluidifie, perd sa couleur, devient transparente et les gonocoques y diminuent progressivement en nombre, pour disparaître complètement en même temps que l'exsudat urétral se tarit.

Dans les cas défavorables, deux éventualités peuvent se présenter, d'un pronostic également fâcheux : ou bien, la sécrétion change de caractère sans disparaître totalement et contient encore des gonocoques, ou bien elle ne se modifie pas et garde son aspect purulent. Dans l'un et l'autre cas il serait vain de persister à donner du 1162 F. L'échec est certain quelle que soit la dose employée. Il semble ici que l'action médicamenteuse obéit à une « loi du tout ou rien ».

Le résultat doit être rapide pour être durable. L'action du traitement doit commencer dès les premiers jours de son administration pour être susceptible de provoquer une prompte guérison.

Traitement par le sulfamide associé.

Presque tous les urologistes en sont venus actuellement à associer un traitement local au traitement *per os* par le sulfamide : il devient alors possible de diminuer les doses, évitant ainsi la plupart des incidents et accidents dus aux fortes doses, et d'autre part, les phénomènes de biotropisme signalés par Milian.

Les traitements mixtes préconisés sont très variables :

1^o Les lavages au permanganate de potasse sont préconisés par la plupart des auteurs ;

2^o Les sels d'argent organiques :

Ballenger : 25 guérisons sur 26 cas,

Palazzoli et Bovet :

1^{re} statistique : 9 guérisons sur 10 cas,

2^e statistique : 70 à 80 % de succès en moins de 20 jours.

Barbellion : traitement superabortif : par sel d'argent vaccin
et 1162 F. (3 gr. *pro die*).

70 % de guérisons en une moyenne de 4 jours.

Par contre, Pautrier et Laugier signalent que dans les urétrites traitées par des injections d'argyrol associées, la disparition de l'écoulement et des gono-coques fut obtenue plus lentement que par les autres méthodes.

Ce fait n'a pas été vérifié en blennorrhagie oculaire.

3^o Vaccins : Cokkinis, Barbellion (traitement super-abortif) ;

4^o Thermo-thérapie : ondes courtes : Ballenger, Dreyfus.

Les auteurs sont unanimes à reconnaître que la durée de la maladie est raccourcie par ces moyens dans de fortes proportions.

Mais il est difficile de superposer les résultats rapportés, le critérium de guérison variant avec chaque auteur.

Dans l'ensemble les temps de guérison varient de 3 à 20 jours, dans 70 à 95 % des cas.

Les doses de sulfamide employées en même temps que le traitement associé, varient entre 2 et 3 gr., en général.

La chronicité plus ou moins grande de la maladie joue un rôle important quant au temps de la guérison.

Herrold, le premier, avait remarqué que dans les cas anciens, la guérison est plus rapide et plus facile puisque, sur 14 cas chroniques, il n'avait eu qu'un échec et que sur 14 cas aigus il en avait enregistré 10 (avec 3 gr. au maximum de médicament).

COMPLICATIONS DE LA BLENNORRAGIE.

Dans les complications de la blennorrhagie les résultats sont réels mais non absolument constants. Les orchites réagissent favorablement dans la plupart des cas, ainsi que prostatites et cystites. Dans

le rhumatisme gonococcique la guérison survient rapidement dans les $\frac{2}{3}$ des cas.

Certains auteurs ont pu observer des orchites, des prostatovésiculites au cours du traitement par le 1162 F.

Ces complications se produisent surtout dans les blennorragies sulfamino-résistantes. Michel (de Lyon), a eu un cas de rectite blennorragique qui n'a pas été influencé par le sulfamide. Par contre, Favre, Jambon et Lacassagne en rapportent 2 cas où le gonocoque disparut au 6^e et 10^e jour.

Quant aux ophtalmies blennorragiques (elles sont presque toujours guéries en quelques jours (4 en moyenne) par le 1162 F.

Enfin il faut noter l'action préventive de la chimiothérapie : Petges et Deprecq de Bordeaux notent que depuis deux mois ils emploient la sulfamidothérapie, ils n'ont reçu à leur Service antivénérien que deux orchio-épididymites, alors qu'auparavant ils ne recevaient guère que des blennorragies compliquées d'orchioépididymites.

CAS PARTICULIERS.

Le sulfamide a une action sur la blennorragie de la femme.

Voici les statistiques de Favre, Galé, Jambon et Lacassagne (1) et de Fernet, Durel, Pellerat (2).

1 ^o Cervicites	Traitement exclusif <i>per os</i>	Traitement associé
Urétrites	3 à 4 gr. de 1162 F	
Skénites	83 cas : 70 guérisons, 4 échecs ;	19 cas : 18 guérisons ; 1 échec.

Anites

Ano-rectites : 2 cas guéris, 1 en 6 jours, l'autre en 10 jours.

Bartholinites : subaiguës 12 cas, 10 guérisons en 13 jours en moyenne.

Annexites : 9 cas, 7 guérisons en 5 à 15 jours.

Traitement : 3 gr. pendant 7 jours, puis 2 gr. pendant 7 jours.

2^o Endocervicites :

46 (dont 4 récentes).

17 guérisons en 15 jours (dont une femme enceinte).

14 guérisons après 3 ou 4 semaines (avec 2 récides).

9 résultats discutables.

6 échecs.

Vulvo-vaginites : 1 cas, 1 succès en 7 jours.

Annexites : 5 cas, 3 guérisons cliniques, 2 améliorations.

Urétrites : 10 cas, 4 guérisons en 6 à 10 jours, 1 amélioration.

Urétrites, skénites : n'ont guéri qu'après soins locaux ou électrocoagulation de la glande de Skène.

Bartholomites : 10 cas, 5 guérisons, 2 améliorations, 3 échecs.

Ces auteurs concluent qu'avant la chimiothérapie il y a intérêt à agir localement sur les petits foyers très localisés :

Skénites, folliculites du col, œufs de Naboth.

Les femmes enceintes supportent aussi bien que les femmes non gravides la sulfamidothérapie.

Quant à la vulvo-vaginite des petites filles, Favre et ses collaborateurs obtiennent 7 succès sur 16 cas ; Quintart, Erskine, Brown obtiennent aussi de bons résultats.

II. — 1399 F.

Ce corps fut expérimenté tout d'abord par Heitz-Boyer dans son service et simultanément par Durel, et Palazzoli et Bovet.

Les résultats obtenus dans la blennorrhagie furent sensiblement les mêmes : tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

Mais il semble, d'une part, qu'à doses égales ce corps donne des accidents moins nombreux et moins marqués qu'avec le 1162 F, et que, d'autre part, il soit un peu plus actif à doses égales :

Palazzoli l'emploie en traitement mixte dégressif : c'est-à-dire 2 gr., puis 1 gr. 50, puis 1 gr. pendant 24 heures, puis 0 gr. 50 par jour.

Ce traitement a donné des résultats très favorables chez le nouveau-né. Dollfus conseille 0 gr. 25 par jour par prises espacées.

Enfin, il est à noter que certains auteurs signalent avoir eu des résultats favorables avec le 1399 F, dans certains cas de sulfamido-résistance.

III. — D. B. 90.

Felke qui a surtout étudié ce corps donne actuellement 4 gr. pendant 3 jours, puis après un repos de 10 jours 4 gr. encore si nécessaire.

Les conditions d'application sont assez particulières et Felke les a établies nettement :

Le produit n'agit pas dans les infections gonococ-

ciques aiguës récentes chez l'homme. Pour que son action se fasse sentir de manière sensible il faut que l'infection persiste depuis déjà 3 semaines au minimum.

Toutes les complications de la blennorrhagie masculine et féminine doivent être traitées immédiatement.

Les inconvénients du D. B. 90, comparés à ceux du sulfamide, sont évidents : son inactivité dans les cas aigus, la nécessité d'attendre 3 semaines avant de l'employer, ne raccourcissent que de peu la durée normale d'une blennorrhagie soignée sans chimiothérapie. Le pourcentage de guérisons que l'on obtient avec ou sans lavage n'est pas supérieur à celui du 1162 F.

Il présente en outre cet inconvénient très grave de provoquer dans certains cas des paralysies persistantes dont l'issue lointaine n'est pas encore connue dans tous les cas.

IV. — 62 G.

Ce corps étudié expérimentalement par Levaditi, Vaisman et Girard serait plus actif que le D. B. 90 et que le sulfamide sur l'infection gonococcique expérimentale de la souris.

Milian, Mansom et Smilowici donnent les résultats suivants (sans traitement local).

(Dose 60 cgr. jusqu'à obtention de la guérison.)

20 urétrites : 10 guérisons : 2 en 3 jours, 3 en 8 jours, 1 en 9 jours, 1 en 12 jours, 1 en 75 jours, 1 en 150 jours.

6 cervicites gonococciques ou non : 5 guérisons, 1 amélioration avec rechute.

1 — : guérison.

Fernet, Durel et Pellerat donnent en blennorrhagie féminine ces résultats :

Sur 8 cas de cervicites gonococciques : 3 bons résultats, 3 résultats discutables, 2 résultats nuls.

Sur 3 cas d'exocervicites gonococciques : 1 bon résultat, 2 échecs.

2 urétrites gonococciques ont guéri en 10 jours.

1 urétrite gonococciques avec un résultat assez bon en 14 jours.

Enfin, Pinard-Chiche et Lévy ont observé avec des doses dégressives : 2 succès sur 15 cas ; à hautes doses d'emblée le gonocoque n'a disparu dans aucun cas.

V. — 38 R. P. — 109 M.

Grollet donne la posologie suivante en traitement associé :

4 gr. 3 jours,
puis 3 gr. 2 jours,
puis 2 gr. 50 les jours suivants.

Sur 19 malades qu'il a traités cet auteur n'a enregistré qu'un seul échec, chez une femme.

Il conclut que :

- 1^o le 109 M permet d'abréger de moitié l'évolution de l'urétrite antérieure aiguë;
- 2^o les résultats cliniques ont été particulièrement concluants dans les gonococcies chroniques, aussi bien chez la femme que chez l'homme.

VI. — 46 R. P. et 40 R. P.

Ce qui fait l'intérêt de ces produits c'est leur toxicité à peu près nulle, ce qui permet de les employer là où les autres médicaments sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Cependant ces corps, surtout le 40 R. P., qui n'ont évidemment pas l'activité du 1162 F. ou du 1399 F., présentent cependant une action assez marquée.

46 R. P.

Durel a constaté qu'il était à peu près inactif chez l'homme, employé seul ou associé, à la dose de 4 à 5 gr. par jour.

Par contre chez la femme les résultats seraient légèrement meilleurs :

Administré exclusivement dans 3 cas de cervicite blennorragique, il a donné 1 bon résultat. Durel l'utilise aussi largement que dans d'autres cas de cervicite avec ou sans gonocoques, mais à titre de médication préventive des incidents possibles de l'électrocoagulation endo-cervicale.

Johnson expérimentant sur l'homme a obtenu 2 cas favorables sur 40.

Dollfus a obtenu en 4 jours la guérison d'une dacryo-adénite bilatérale gonococcique (observation n° 1).

40 R. P.

L'activité antigonococcique de ce produit est supérieure à celle du 46 R. P.

Jausion, par des injections intra-veineuses de 10 cm³ et intra-musculaires de 20 cm³, quotidiennes, de la solution à 6 %, a obtenu les résultats suivants :

17 cas de blennorragie féminine dont :

11 cas d'urétrite, cystite, bartholinite, vulvo-vaginite, et exo-cervicite : 8 ont cédé en moins de 15 jours, 3 ont exigé de 20 à 27 jours.

6 cas d'endocervicite, métrite, salpingite: Il a fallu de 18 à 31 interventions au rythme de 5 à 6 par semaine pour en obtenir un très précieux amendement sinon la guérison définitive.

Dans 5 cas, la gono-réaction a été négative.

Dans l'observation que nous ont communiquée Pautrier et Laugier, un malade atteint d'urétrite aiguë et de conjonctivite a vu son urétrite guérir en 8 jours, sa conjonctivite en 6 sous l'action de 8 gr. par jour pendant 7 jours de 40 R. P.

Les mêmes auteurs ont obtenu des résultats rapides et surprenants dans un cas d'arthrite avec épanchement.

Zorn de Colmar a traité 3 malades par une méthode originale consistant en lavages suivis d'une injection intra-urétrale de soluseptazine à 15 %, qui ont guéri en 10 à 15 jours.

Cette étude serait incomplète si nous n'ajoutions pas que dans ce concert de louanges à la chimiothérapie, des voix discordantes se sont élevées et en particulier celle de M. T. Anwyl-Davies qui n'accorde aucune action à cette thérapeutique.

Incidents et accidents de la Chimiothérapie.

Dans ces incidents et accidents la prédisposition joue un grand rôle. Certains sujets peuvent absorber des doses considérables de médicament sans être nullement incommodés.

Gaté cite le cas d'un sujet psychasténique, qui a pu absorber de sa propre initiative et sans incident 5 à 6 gr. par jour pendant 20 jours consécutifs.

Paul Blum, Jean Bralez, Max Lardat et Le Balc'h ont vu à leur consultation, un soldat âgé de 21 ans qui fut d'abord soigné au centre prophylactique du 25 octobre 1937 au 22 novembre 1937 pour une urétrite aiguë. On lui ordonne 3 gr. par jour de 1162 du 5 au 12 novembre 1937. Amélioré mais non guéri. le 22 novembre il partit pour un camp de manœuvres. de sa propre initiative, du 22 novembre 1937 au 4 mars 1938, date à laquelle, il fut revu (soit 102 jours), il prit tous les jours 1 gr. 50 à 3 gr. de 1162 F, soit plus de 200 gr. de 1162 F !!!

Le 4 mars la blennorragie était guérie, comme on peut s'en douter. Il n'avait présenté absolument aucun trouble et un examen de sperme montra la

présence de spermatozoïdes de mobilité et de densité normales.

Nous passerons rapidement sur les incidents tels que asthénie, céphalée, pâleur, troubles gastro-intestinaux, érythèmes, etc...

Nous ferons seulement remarquer :

- 1^o que ces incidents sont particulièrement fréquents aux fortes doses, surtout à partir de 4 gr. *pro die* ;
- 2^o qu'ils sont fréquents dans les traitements ambulatoires et rares chez les malades alités et gardant la chambre : Dollfus insiste dans sa communication à la Société d'Ophthalmologie pour que les nourrissons atteints de conjonctivite blennorragique soient hospitalisés pendant le traitement organo-soufré. Sur 9 malades traités suivant la méthode de Dees et Colston, malades alités ou gardant la chambre, Petges et Deprecq n'ont constaté absolument aucun trouble ;
- 3^o que les malades ne doivent pas s'exposer au soleil pendant leur traitement de manière à éviter les accidents de photosensibilisation, très nombreux aux dires de Franck ;
- 4^o que le 1399 F semble un peu moins toxique que le 1162 F ; que le 46 R. P. et 40 R. P. présentent pratiquement une innocuité absolue ;
- 5^o que lorsqu'un médicament organo-soufré est mal toléré, il est indiqué d'en employer un

autre : certains malades intolérant à l'un, supportent parfaitement l'autre.

Nous étudierons spécialement :

Les accidents d'organo-sulfo-résistance et de biotropisme ;

La spermatogenèse au cours du traitement ;

Les cyanoses ;

Les accidents sanguins ;

Les accidents nerveux ;

BIOTROPISME.

En dehors des érythèmes du type rubéoliforme, morbilliforme, scarlatiniforme, etc..., biotropiques pour certains, citons cette observation que nous ont communiquée Benaërts et Le Balc'h : ces auteurs ont observé au 4^e jour du traitement d'un anthrax du dos chez une femme par le 139 F., l'apparition d'un zona siégeant à la lèvre supérieure droite, zona ayant d'ailleurs rapidement regressé sans séquelles.

La blennorragie elle-même peut être activée par la médication :

D'après Milian il est très possible qu'un traitement à doses insuffisantes, et même un traitement donné à doses suffisantes à son début, ait sur le gonocoque une action biotropique.

D'autre part, divers auteurs notent que les blennorragies organo-sulforésistantes se montrent très difficiles à guérir.

Nous rapprocherons des phénomènes de biotropisme les accidents qui pourraient résulter de la mise en liberté des toxines gonococciques provenant de la désintégration des gonocoques sous l'action de la chimiothérapie. Et en effet Pagès et Duguet suivent actuellement un cas où la médication par le 1162 F. a déclenché brutalement une série de complications : rhumatisme polyarticulaire, conjonctivite amicrobienne de l'œil sain avec légère réaction irienne, qui doivent faire discuter soit le rhumatisme articulaire aigu franc soit l'ophtalmie rhumatismale gonococcique de Fournier.

ORGANO-SULFO-RÉSISTANCE.

Il est à présumer que les races de gonocoques sont plus ou moins sensibles aux composés organo-soufrés. Il est vraisemblable que les échecs de la chimiothérapie sont dus en grande partie à cette résistance particulière.

Expérimentalement Felke a observé :

- 1^o que les souches de gonocoques recueillies chez les malades pour lesquels le traitement s'est montré efficace, ont été sensible *in vitro* à l'action antibactérienne du D. B. 90.
- 2^o que les souches recueillies chez les malades chez lesquels le traitement était inopérant, sont également résistantes *in vitro* au D. B. 90.

Cliniquement : 1^o Palazzoli cite le cas d'un malade qui, ayant guéri en octobre 1937 en 15 jours sous

l'action du 1399 F., a présenté en février 1938 à l'occasion d'une nouvelle blennorragie une organo-sulfo-résistance.

20 Un malade de Milian ne guérissait pas après 25 jours de traitement organo-soufré. Il a suffi d'administrer le santal à la dose de 4 gr. par jour, pour que l'écoulement s'éteigne et que les urines deviennent claires. Le gonocoque était donc organo-sulfo-résistant, il a été immédiatement jugulé par le santal.

D'après le même auteur, il faut tenir compte des associations microbiennes de même qu'on se préoccupe de ces associations dans les autres maladies telles que l'angine diphtérique, où le streptocoque est un facteur de gravité important dans l'évolution de la maladie.

Milian donne un cas d'organo-sulfo-résistance, où le gonocoque était associé à un bacille de Gram négatif un peu incurvé, obtenu en culture en même temps que le gonocoque, et que M. Vaisman n'a pu séparer de cette intime association.

Il recommande aussi de tenir compte de la question de terrain : il faut rechercher la syphilis, la tuberculose, le paludisme chez des sujets atteints de blennorragie n'obéissant pas à la médication spécifique : le traitement de la maladie de fond pourra soit guérir la blennorragie elle-même (hétérothérapie) soit permettre d'agir aux composés organo-soufrés.

Rappelons ici qu'il ne faut jamais associer contrairement à l'opinion de Milan, l'arsenic, l'or, la quinine à ces nouveaux composés, par crainte d'accidents sanguins.

Il est très possible qu'il se crée une race de gonocoques spécialement sulfo-résistants, ne jamais donc employer la chimiothérapie à doses trop minimes.

Tous les auteurs Palazzoli, Barbellion, etc... s'accordent à dire que la chimio-résistance du gonocoque se manifeste très vite : s'il n'y a pas d'amélioration au 5^e jour du traitement, il est inutile d'insister.

Il peut paraître indiqué d'employer un autre produit organo-soufré quand l'un n'agit pas. De même que dans les syphilis arséno-résistantes on emploie un autre corps.

Par exemple, Palazzoli a pu guérir par le 1399 F. une vulvo-vaginite qui résista au sulfamide.

Pautrier et Laugier ont vu rapidement disparaître, sous l'action du 40 R. P. une arthrite qui résistait aux autres thérapeutiques.

SPERMATOGENÈSE ET CHIMIOTHÉRAPIE SOUFRÉE.

MM. Jaubert et Motz à la Société de biologie ont publié une note dans laquelle ils concluent à l'action inhibitrice des corps sulfamidés sur la spermatogenèse de l'homme. Ils parlent d'ailleurs de diminution de spermatozoïdes et non pas de disparition.

C'est ainsi, qu'au lieu de 83,5 % de sujets ayant plus de 100 spermatozoïdes par champ chez des blennorragiens traités par les méthodes classiques, ils en ont trouvé seulement 39, 13 % avec plus de 100 spermatozoïdes par champ chez des patients traités par le sulfamide. Milian commente les faits

de la façon suivante : « les auteurs ne disent pas bien à quelle époque de la blennorragie ont été faites leurs numérations, ce qui a une grosse importance pour apprécier la cure médicamenteuse : en effet, dans la blennorragie humaine tout l'arbre spermatique y compris le testicule, subit l'influence du gonocoque qui l'envahit plus ou moins ».

Pautrier et Laugier admettent que cette action inhibitrice peut exister mais qu'elle n'est que passagère.

Rappelons l'observation citée quelques pages plus haut, de ce militaire qui prit en 102 jours plus de 200 grammes de sulfamide sans aucune modification de son liquide séminal.

Expérimentalement, les corps sulfamidés administrés à doses toxiques et même mortelles chez l'animal ne paraissent pas diminuer la spermatogénèse.

Il serait intéressant de rechercher si d'autres thérapeutiques (Novar et gonacrine par exemple) ne seraient pas susceptibles d'atteindre la sécrétion séminale.

En ophtalmologie, nous ne pouvons que nous associer à l'opinion de Duguet et Pagès : « En présence d'une conjonctivite blennorragique on n'a pas le droit de rejeter la chimiothérapie à cause de son action (douteuse comme nous le voyons) sur la spermatogénèse. Il est préférable d'être frappé de stérilité passagère que de cécité définitive s'il survient une complication cornéenne ».

LES CYANOSES.

La cyanose est un phénomène presque constant au cours d'un traitement quelque peu prolongé par le sulfanilamidé, surtout à doses importantes.

C'est un état caractérisé par la coloration bleue ou violacée de la peau et des muqueuses.

Ce symptôme relève de pathogénies différentes :

L'une connue, due à la sulfhémoglobinémie marquée et d'apparition rapide (surtout à la suite d'ingestion de sulfates alcalins) et la méthémoglobinémie. La pathogénie de cette dernière serait la suivante d'après Gley : lorsque le sang ne contient pas de sulfures l'hydroxylamine formée aux dépens de la fonction amine du 1162 F. se réduit en oxydant l'hémoglobine qui passe à l'état de méthémoglobine ;

L'autre encore inconnue : certains auteurs la rattachent aux troubles de la fonction martiale et la traitent par le fer ; d'autres (Long et Bliss) à la baisse de la réserve alcaline ; le plasma sanguin de tous les sujets traités par le sulfanilamide présente un abaissement de son pouvoir de combinaison avec le CO^2 . Ils ont observé 4 cas d'acidose avec urines alcalines sans acétonurie. Sans qu'ils aient pu nettement élucider le mécanisme de ce phénomène, ils recommandent pour le prévenir avec succès l'administration de bicarbonate de soude qui est très compatible avec le sulfanilamide et pour le combattre des injections intra-veineuses et sous-cutanées de lactate de soude.

Si la méthémoglobininémie a un pronostic favorable, elle disparaît 24 heures après l'interruption du traitement. Le pronostic de la sulfhémoglobininémie est sérieux : elle est surtout dangereuse chez les malades anémiques : on doit la traiter par de l'oxygène et des transfusions.

Aussi la constatation d'une cyanose marquée doit imposer immédiatement un examen spectroscopique du sang.

Quant à la cyanose, sans méthémoglobininémie ou sulfhémoglobininémie associées, elle est légère, au début tout au moins, et d'apparition lente, et tous les auteurs s'accordent à dire qu'elle autorise à continuer l'organo-sulfothérapie.

LES ALTÉRATIONS SANGUINES.

Depuis l'usage des produits sulfamidés 9 cas d'agranulocytose ont été publiés, dont 8 en Amérique avec 1 guérison, 1 en France qui a guéri.

Nous les résumons dans le tableau suivant :

OBS. : CONJONCTIVITES DU NOUVEAU-NÉ ET DU JEUNE ENFANT

	Datant de	Corps employé	Dose quotidienne	Dose totale	Incidents	Date de disparition des gonocoques	Hospitalisation	Séquelles
Obs. 4 (Dollfus)	3 jours	1162 + tr. local	0,50 en 4 fois	3 gr.	0	4 ^e jour	11	0
Obs. 5. Id.	25 jours	1162 F. + trait. local	Id.	4 gr.	0	6 ^e jour	13	0
Obs. 6 Id.	4 jours	1399 + trait. local	0,50 puis 0,25 en 4 fois	2 gr. 5	Cyanose. Modifications de la F. S.	7 ^e jour	?	0
Obs. 7. Id.	12 jours	1399 F. + trait. local	Id.	2 gr. 25	Modifications de la F. S.	5 ^e jour	9	0
Obs. 8. Id.	16 jours	1399 + trait. local	0,50 en 4 fois	1 gr.	Cyanose	5 ^e jour	6	0
Obs. 9. Id.	4 jours	1399 + trait. local	0,25 en 4 fois	1 gr.	Cyanose légère	2 ^e jour	7	0
Obs. 1 (Magitot) enfant de 2 ans	2 jours	1162 F. seul	0,50 en 2 fois	6 gr. 25	Rechute	6 ^e jour	18	0
Obs. 2	40 jours	1162 F. seul	0,30 en 2 fois	2,4 env.	0	3 ^e jour	9	0
Obs. 3	2 jours	1162 F. seul	Id.	1 gr. 80	0	4 ^e jour	8	0
Obs. 4	4 jours	1162 F. seul	0,25 en 2 fois	2,5 env.	Intolérance, vomissements	Pas de résultat		

Il ressort de ce tableau que les agranulocytoses sont apparues après un traitement intensif et prolongé et d'autre part, il s'agit souvent de malades ayant subi en même temps d'autres traitements chimiques (arsénobenzol dans 2 cas).

La crainte de tels accidents en somme rares et que l'on a signalés dans les chimiothérapies les plus courantes, ne doit pas nous détourner d'utiliser les organo-soufrés. Cependant la gravité de ces accidents doit nous faire prendre deux précautions :

La première est d'éviter les associations chimiothérapiques et en particulier l'or et l'arsenic. En présence d'un malade atteint de syphilis et de blennorragie on aura recours au bismuth, qu'on donnera en même temps que l'organo-soufré et sous surveillance leucocytaire.

La deuxième est de pratiquer systématiquement chez tout malade soumis à la médication plusieurs examens de sang, un tout au moins vers le 8^e ou 10^e jour.

On pourra voir se développer des anémies, qui, comme les agranulocytoses sont des phénomènes d'idiosyncrasie : Harvey et Janeway citent l'observation de deux malades qui ayant fait une anémie hémolytique aiguë à la suite de fortes doses de sulfamide, ont pu par la suite reprendre leur traitement à doses modérées sans être incommodées.

Une malade de Gaté et Cuilleret présentant avant toute médication, une réaction myéloïde supportait néanmoins de façon parfaite la chimiothérapie.

L'examen cytologique systématique du sang montre plusieurs éventualités :

1^o Le plus souvent aucune modification importante (d'après Orr, Gaté, Doukan, Fernet, etc.) ;

2^o Rarement une chute marquée des globules rouges s'accompagnant parfois (Favre et Gaté) de leucopénie, souvent sans aucun phénomène d'intolérance.

La prudence exige ici la cessation de la thérapeutique. Le retour à la normale se fait généralement en 8 jours ;

3^o L'hyperleucocytose est fréquente chez 1/5^e des malades environ ;

4^o La formule leucocytaire montre quelques altérations. Si la leucopénie est rare, la polynucléose est fréquente et généralement en rapport avec l'hyperleucocytose (8 sur 36, Fernet, Durel, Pellerat).

L'éosinophilie a été rencontrée souvent : 16 cas sur 36 (Fernet, Durel, Pellerat).

On ne sait pas encore si elle présente un rapport quelconque avec les exanthèmes.

Un cas typique se retrouve dans l'observation 15 de notre thèse.

Il est intéressant de rapprocher ces faits du phénomène d'hypérisie : Tchakhotine propose de diviser le nombre de leucocytes par le coefficient M/P : rapport des mononucléaires aux polynucléaires ; on obtient ainsi un coefficient E qui peut servir d'indice pour le pronostic : dans les infections expérimentales

non traitées chez la souris, une surproduction de mononucléaires, donc une diminution de E, correspond à un pronostic bénin. L'auteur propose de désigner sous le nom d'hypériasie — qui correspond à celui de *Überheilung* d'Ostwald — cette surproduction d'éléments de défense caractérisée par l'augmentation de mononucléaires, l'élévation de M/P et la diminution de E.

ACCIDENTS NERVEUX.

Ils n'ont pas été signalés, ni avec le 1399 F. ni avec le 40 R. P. ou 46 R. P.

Avec le 1162 F. apparut une névrite optique chez une jeune fille de 16 ans chez qui on reprit trois fois de suite la thérapeutique malgré des signes évidents d'intolérance : céphalée, diarrhée, cyanose, vraisemblablement due à la méthémoglobinémie ; car la jeune fille prenait un reconstituant à base de sulfate de fer. Son cas est à rapprocher des observations de confusion mentale du cours de la sulfhémoglobinémie rapportées par Paton et Eaton.

Cette névrite disparut d'ailleurs rapidement après interruption du médicament.

Avec le D. B. 90.

Löhe, Schölske et Zürn ont observé 4 cas de névrites graves :

Paralysie des jambes et des bras (après 60 gr.).

Paralysie des membres inférieurs (après 30 gr.).

Névrite du domaine péronier.

Paralysie des 2 jambes (après 27 gr.).

Toutes ces lésions régressent difficilement.

Hülstrung et Krause rapportent le cas d'un jeune homme de 25 ans qui fit une polynévrite motrice grave dans le domaine du sciatique proplité externe, moins intense dans celui du nerf tibial (35 gr.).

Cette paralysie semble définitive. Expérimentalement le D. B. 90 provoque chez le pigeon une lésion élective de l'appareil neuro-musculaire.

Pautrier et Laugier pensent que ces lésions pourraient être favorablement influencées par la vitamine B¹.

OBSERVATIONS

Travail du Service du Professeur Terrien.

(Clinique ophtalmologique de la Faculté)

Hôtel-Dieu de Paris.

Observations de M. A. Dollfus, di Matteo
et Mlle Proux.

OBSERVATION 1.

Action antigonococcique du para-amino-phényl-sulfamide
(46 R. P.).

Diagnostic : dacryo-adénite gonococcique.

Mme T..., 26 ans.

Le 8 octobre, la malade accuse une vive douleur au niveau des paupières supérieures des deux yeux, et dès le lendemain, elle constate un important œdème inflammatoire des deux paupières avec de la douleur spontanée et une légère sécrétion conjonctivale.

Le 10 octobre, admise à l'Hôtel-Dieu, salle Daviel, on constate à son entrée une importante tuméfaction des deux paupières supérieures avec prédominance au tiers externe. Chemosis de la portion externe de la conjonctive bulbaire. L'examen bactériologique de la sécrétion conjonctivale ne montre que quelques bacilles massués. En écartant les paupières il existe une saillie

des glandes lacrymales palpébrales Déformation en S des bords palpébraux. Pas d'adénopathie prétragienne.

Température : 37°8. Légère angine.

L'interrogatoire de la malade apprend qu'elle a des pertes vaginales assez abondantes, que le mari est traité depuis quelques semaines pour urétrite blennorragique aiguë.

Traitement : absorption dans la journée de 8 comprimés de 0,50 de 46 R. P. (2 comprimés à la fois) sans aucun traitement local.

Le 11 octobre, même état des paupières, céphalée, douleurs auriculaires à droite. L'examen oto-rhino-laryngologique montre un tympan droit congestionné.

Température : 39°5.

Le 13 octobre, paracentèse du tympan droit. Le soir, la température descend à 38°. Amélioration nette des dacryo-adénites.

Le 14, les paupières ont repris leur teinte normale, ne sont plus gonflées ni douloureuses à la pression. Conjonctives bulbaires normales. La malade ne se plaignant plus que d'un peu de céphalée frontale, la température est normale. Amélioration de l'écoulement.

Le 18 octobre, guérison de la dacryo-adénite bilatérale. La malade accuse un léger trouble visuel mais les fonds d'œil sont normaux. Dès lors, on diminue progressivement la dose de 46 R. P. de façon à cesser en trois jours.

Le 21 octobre, guérison complète. L'examen de la sécrétion vaginale n'a pas montré de gonocoques.

En 8 jours, la malade a donc absorbé 32 gr. de 46 R. P., sans aucun incident, et la guérison de cette dacryo-adénite bilatérale gonococcique est survenue en 4 jours.

OBSERVATION 2.

Gonococcie oculaire.

Diagnostic : conjonctivite blennorragique chez un adulte.

G... Alexandre, 29 ans, entre à l'Hôtel-Dieu (service d'ophtalmologie) le 12 septembre 1937 pour une conjonctivite unilatérale gauche survenue brusquement quatre jours auparavant.

A l'examen on observe un gros chemosis et une sécrétion abondante muco-purulente épaisse. La cornée paraît indemne. Un frottis montre la présence de nombreux gonocoques intra et extra capsulaires. L'interrogation ne permet pas de connaître la nature du contagé oculaire. Le malade ne présente pas d'urétrite récente.

Hospitalisé dans le service, il est soumis du 12 septembre au 18 octobre à un traitement classique par instillation de nitrate d'argent et lavages de l'œil au permanganate de potasse ainsi que des injections de vaccins Renard qui sont faites quotidiennement du 12 septembre au 19 octobre. Cette thérapeutique améliore l'état local. Le chemosis s'atténue, les sécrétions sont moins abondantes et il ne se produit pas de complications cornéennes.

Cependant il subsiste toujours un état d'infection conjonctivale marqué et une sécrétion surtout importante le matin au réveil.

Des examens de sécrétions pratiqués le 17 septembre, le 22 septembre, le 27 septembre, le 30 septembre, 8 et 11 octobre montrent toujours la présence de très nombreux gonocoques intra et surtout extra-cellulaires. La culture pratiquée le 18 octobre est positive.

A partir du 18 octobre, il est donné quotidiennement et en les répartissant en six prises dans la journée, 3 gr. de 1162 F.

Le 22 octobre, après absorption de 12 gr. de 1162 F., un exa-

men de sécrétion montre pour la première fois depuis le début de la maladie, une absence complète de gonocoques ; le 25 octobre, l'examen est encore négatif et la culture ne montre aucune colonie.

La sécrétion depuis le 22 octobre est presque nulle, et l'infection conjonctivale est à peu près nulle le 25 octobre date de sortie.

Pendant le traitement il a été absorbé sans accidents 24 gr. de 1162 F. en 8 jours. La guérison du malade se maintient le 3 novembre.

OBSERVATION 3.

Action du 1162 F. sur la gonococcie oculaire.

Diagnostic : conjonctivite gonococcique chez un adulte.

Mme B..., 27 ans, entre le 30 octobre 1937 à l'Hôtel-Dieu pour une conjonctivite unilatérale [gauche ayant débuté trois jours auparavant avec sécrétion purulente abondante. A ce moment la malade soignait sa fille atteinte d'une vulvite dans la sécrétion de laquelle il avait été trouvé du gonocoque.

La malade elle-même présente des pertes blanches.

A son entrée dans le Service elle est soumise au traitement classique des conjonctivites gonococciques ; cependant le 1^{er} novembre, elle présente une cornée trouble avec ulcération en coup d'ongle supérieure et un petit hypopion.

On ordonne alors l'ingestion quotidienne de 1162 F. à la dose de 3 gr. par jour en 6 fois.

4 novembre, la sécrétion est très diminuée, il n'y a plus d'œdème palpébral, ni de chemosis ; l'hypopion a disparu, mais la cornée reste trouble.

9 novembre, l'ulcération cornéenne persiste.

11 novembre, amélioration rapide : la cornée s'éclaircit et

l'ulcération se comble ; à ce moment la malade a absorbé 30 gr. de 1162 F. sans autre trouble qu'un peu de fatigue. On suspend alors la médication sulfamidée.

13 novembre, présence à nouveau d'un petit hypopion ; on reprend pendant deux jours le traitement par le 1162 F. et le 15 novembre, la guérison paraît être complète.

La malade est revue au mois de janvier ; les lésions cornéennes sont cicatrisées mais réduisent l'acuité de l'œil gauche à 1/10^e.

Dans l'ensemble du traitement la malade a absorbé sans inconvénient 36 gr. de 1162 F.

OBSERVATION 4.

Action du 1162 F. sur l'ophtalmie gonococcique du nouveau-né.

Diagnostic : conjonctivite du nouveau-né.

Roger M..., né le 26 novembre 1937, accouchement très long et difficile ; à la naissance, les paupières présentent des ecchymoses.

Le 27 novembre, apparition d'une sécrétion purulente oculaire bilatérale, surtout marquée à gauche.

Le 28, gros œdème palpébral et chemosis ; l'œil gauche est très difficile à ouvrir.

Le 30 novembre, l'enfant entre à la crèche du service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu. Les paupières sont très œdématiées, les globes oculaires sont recouverts d'un enduit purulent. L'examen bactériologique de la sécrétion montre la présence de nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires.

D'urgence, un traitement est institué : 0 gr. 50 de 1162 F. répartis en 4 prises dans la journée, dilués dans les biberons. En outre le traitement local classique est associé.

Dès le lendemain, 1^{er} décembre, la sécrétion est presque

nulle ; l'enfant ouvre les yeux spontanément ; les cornées sont indemnes.

Le 3 décembre, bien que la sécrétion soit pratiquement nulle, on réussit à pratiquer un prélèvement au niveau de la caroncule. L'examen du frottis montre l'absence complète de gonocoques.

Le 4 décembre, disparition complète de l'œdème palpébral et de la conjonctivite.

Le 5 décembre, on cesse le traitement. L'enfant a alors absorbé sans incidents 3 gr. de 1162 F. en 6 jours.

Le 8, à titre de contrôle, un frottis et une culture de la sécrétion conjonctivale prélevée le matin au réveil se montrent négatifs : il ne pousse que du staphylocoque.

L'enfant sort de l'hôpital le 10 décembre. Sa guérison s'était faite en 4 jours.

OBSERVATION 5

Action du 1399 F. sur l'ophtalmie du nouveau-né.

Diagnostic : conjonctivite blennorragique.

Andrée M..., âgée de 1 mois.

La conjonctivite a débuté le 5^e jour après la naissance avec sécrétion conjonctivale purulente et œdème palpébral peu marqué ; l'enfant soigné par la sage-femme, fut traité par de simples lavages de l'œil au sérum physiologique.

Le 4 janvier 1938, il est vu pour la première fois à la consultation d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu. La mère qui l'amène déclare que la sécrétion oculaire n'a nullement été influencée par les lavages au sérum et elle déclare également avoir elle-même des pertes blanches.

L'enfant présente une conjonctivite bilatérale avec sécrétion purulente abondante et œdème palpébral ; la cornée est normale.

L'examen de la sécrétion montre la présence de nombreux gonocoques extra et intra-cellulaires dans les deux yeux. L'enfant est hospitalisé le jour même dans le service pour être soumis de suite au traitement. Outre le traitement local, on lui fait absorber quotidiennement 0 gr. 50 de 1399 F. en 4 fois.

Dès le lendemain, 5 janvier, la sécrétion a diminué.

Le 7 janvier, le frottis de la sécrétion ne montre plus que de très rares diplocoques Gram négatifs extra-cellulaires.

Le 11 janvier, la conjonctivite est complètement guérie, il n'y a plus d'œdème palpébral. L'examen par frottis de la sécrétion montre la disparition complète du gonocoque. On cesse alors le traitement général. La dose totale de 1399 F. absorbée a été de 4 gr. en 8 jours, sans incidents.

L'enfant sort de l'hôpital le 17 janvier ; il a été guéri en 8 jours.

OBSERVATION 6.

Action du 1399 F. sur l'ophtalmie du nouveau-né.

Diagnostic : conjonctivite gonococcique.

Enfant Maz..., prématuré de 8 mois 1/2, né sans complication le 10 janvier 1938 d'une mère qui présentait des pertes blanches abondantes pendant sa grossesse.

Dès le 2^e jour après la naissance, apparition d'une sécrétion oculaire purulente bilatérale qui n'est traitée que par des lavages à l'eau bouillie. Le 15 janvier, après avoir été traité 2 jours à l'Hôpital de la Pitié, l'enfant est dirigé sur la crèche de l'Hôtel-Dieu.

A son entrée, il présente une sécrétion purulente très abondante. Le 17 janvier, à l'examen du frottis de cette sécrétion on trouve de très nombreux gonocoques. On prescrit alors, outre le traitement habituel, 0 gr. 50 par jour de 1399 F. en 4 prises.

Dès le lendemain 18 janvier, la sécrétion purulente est très diminuée et l'œdème palpébral rétrocede, permettant l'ouverture spontanée des paupières. Les cornées sont claires.

Le 20 janvier, l'amélioration locale se poursuit, mais l'enfant présente dans la journée une crise de cyanose de la face et des extrémités qui entraîne la suppression immédiate de la médication sulfonée, alors que l'enfant n'avait absorbé que 1 gr. 75 de 1399 F.

Le lendemain 21 janvier, bon état local mais la cyanose persiste. L'examen de la légère sécrétion conjonctivale montre encore de rares diplocoques Gram négatifs extra-cellulaires. On redonne alors 0 gr. 25 de 1399 F. à prendre pendant la journée du 22. Une numération globulaire et une assez importante modification de la formule sanguine font de nouveau cesser le traitement, mais en 3 jours la sécrétion conjonctivale redevient très abondante.

Le 23 janvier, la formule leucocytaire redevenant normale, on donne encore 0 gr. 25 de 1399 F. : dès le lendemain la sécrétion conjonctivale est tarie et un examen d'un prélèvement pratiqué le matin au réveil montre l'absence complète de diplocoques Gram négatifs. L'enfant sort guéri de l'Hôtel-Dieu, et ne présentant plus de cyanose. Dans l'ensemble du traitement il a absorbé 2 gr. 50 de 1399 F. en 7 jours. La guérison a été obtenue au 8^e jour.

Nous reproduisons ci-après les résultats des examens de sang pratiqués les 18, 22 et 25 janvier :

	18 janv. 1938	21 janv. 1938	25 janv. 1938
Hémoglobine.....	85 %	80 %	80 %
Hématies.....	4.140.000	4.000.000	3.800.000
Leucocytes.....	6.000	9.100	11.500
Poly-neutrophiles.....	46	28	63
Poly-éosinophiles.....	3	1	0
Grands mononucléaires..	15	23	7
Moyens mononucléaires..	14	32	11
Lymphocytes.....	20	10	19
Formes de transition....	2	6	0

OBSERVATION 7.

Action du 1399 F. sur l'ophtalmie du nouveau-né.

Diagnostic : conjonctivite du nouveau-né.

Jacqueline K..., née sans incident le 10 janvier 1938 d'une mère qui présentait des pertes vaginales très abondantes, à la maternité de Port-Royal.

Dès le lendemain de sa naissance, on constate chez le nouveau-né une conjonctivite de l'œil gauche avec sécrétion purulente, que l'on traite par des lavages à l'eau bouillie et des instillations de nitrate d'argent. Malgré ce traitement, les symptômes augmentent les jours suivants. Le 21 janvier, il existe un œdème palpébral considérable et une sécrétion purulente très abondante ; un examen du frottis de cette sécrétion montre la présence de gonocoques très nombreux, extra et intra-cellulaires. Dès lors l'enfant est dirigé sur la crèche de l'Hôtel-Dieu.

A son entrée à la crèche, le 22 janvier, on constate que l'œdème des paupières est très accusé et empêche l'ouverture de l'œil ; il s'écoule une sécrétion purulente jaunâtre très abondante. Les cornées sont normales. Le traitement est institué d'urgence : 0 gr. 50 de 1399 F. associé au traitement local.

Dès le surlendemain 24 janvier, la sécrétion a notablement

diminué, l'œdème a presque disparu, l'enfant ouvre spontanément les yeux.

Le 25 janvier, œdème et sécrétion ont complètement disparu. A cette date, l'enfant a absorbé en 3 jours 1 gr. 50 de 1399 F. On pratique une numération globulaire qui montre 4.500 000 globules rouges et 6 600 globules blancs ; mais parmi ceux-ci, il existe une importante diminution de polynucléaires qui ne représentent que 23 % du nombre total contre 75 % au grand et moyen mononucléaire. Cette modification fait diminuer la dose de 1399 F. à 0 gr. 25 par jour.

Le 27 janvier, un frottis montre la disparition complète des gonocoques de la sécrétion ; on cesse alors complètement la médication générale. L'enfant a absorbé 2 gr. 25 de 1399 F. sans un phénomène de cyanose. La guérison bactériologique avait été obtenue en 5 jours. Au sortir de l'hôpital, le 31 janvier, la formule leucocytaire s'était normalisée avec 42 % de polynucléaires.

OBSERVATION 8.

Action du 1399 F. sur l'ophtalmie du nouveau-né.

Diagnostic : conjonctivite blennorragique.

M. P..., 17 jours, accouchement normal. La mère a eu des pertes purulentes pendant toute la durée de la grossesse, non traitées.

Dès la naissance, œdème palpébral bilatéral très intense ; l'enfant ne peut ouvrir les yeux et présente une sécrétion très abondante. Pendant 6 jours il est traité à domicile par des lavages à l'eau bouillie : l'œdème et la sécrétion restent très importants.

Le 17 février 1938, un deuxième médecin ordonne des lavages au permanganate et des instillations au nitrate d'argent. Cette thérapeutique provoque la diminution rapide de l'œdème palpébral, mais la sécrétion demeure très abondante.

Le 27 février, l'enfant entre à la crèche du Service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu. Œdème palpébral et sécrétion des deux yeux. L'examen de cette sécrétion pratiqué le 28 février, montre des gonocoques intra et extra-cellulaires.

On associe au traitement local classique l'absorption de 0 gr. 50 de 1399 F.

Dès le lendemain, 1^{er} mars, l'œdème a beaucoup diminué, la sécrétion a totalement disparu. Les cornées sont normales.

Le 2 mars, très bon état général, mais dans la fin de l'après-midi, crise de cyanose de la face et des extrémités qui fait cesser immédiatement le 1399 F. L'enfant avait absorbé 1 gr. du médicament. A ce moment par ailleurs, la conjonctivite est apparemment guérie. La cyanose diminue peu à peu et disparaît complètement le 4 mars ; le même jour on fait une recherche de gonocoques qui reste négative. L'enfant sort guéri le 5 mars.

OBSERVATION 9.

Action du 1399 F. sur la conjonctivite du nouveau-né.

Diagnostic : conjonctivite gonococcique.

Georges C..., né le 22 février à l'Hôpital de la Pitié, légèrement prématuré (8 mois 1/2). La mère a présenté des pertes pendant toute sa grossesse.

A la naissance, volumineux œdème palpébral de l'œil droit avec sécrétion purulente déjà abondante ; œil gauche normal. Traité dès le début, l'enfant peut ouvrir l'œil dès le 2^e jour ; l'œdème diminue, mais il subsiste une abondante sécrétion de l'œil droit.

Le 25 février, malgré la continuation du traitement, reprise de l'œdème palpébral à droite et apparition d'une légère sécrétion à gauche.

Le 26, l'enfant entre dans le Service d'ophtalmologie de

l'Hôtel-Dieu. Il est alors âgé de 4 jours. Il présente à l'œil droit un œdème palpébral important qui l'empêche d'ouvrir les paupières, sans chemosis avec cornée normale et une sécrétion purulente sans œdème.

A l'examen des sécrétions des deux yeux, on trouve du gonocoque intra et extra cellulaire.

Traitement : absorption, en 4 fois, de 0 gr. 25 de 1399 F par jour, associé au traitement local.

Dès le surlendemain, 28 février, disparition de l'œdème palpébral, grosse diminution de la sécrétion ; on ne trouve plus de gonocoques à l'examen bactériologique. La guérison s'est donc produite en 2 jours.

Le 1^{er} mars, l'enfant présente un peu de cyanose, la formule sanguine est normale.

Le 2 mars, la cyanose a disparu, la guérison de la conjonctivite est complète. On cesse alors le 1399 F. dont l'enfant a absorbé 1 gr. en 4 jours.

L'enfant sort de l'hôpital guéri le 5 mars.

OBSERVATION 10.

Conjonctivite blennorragique de l'adulte traitée par le 40 R. P.

(Observation du Professeur Pautrier et du Dr Laugier de Strasbourg (extraits communiqués à la Conférence de chimiothérapie du 21 mars 1938, p. 70). Cette observation nous a été communiquée *in extenso* par les auteurs ; qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements).

Malade n° 33. Vu pour la première fois le 21 décembre. Urétrite datant de 15 jours.

21 décembre, écoulement +++ ; gonocoques extra et intra cellulaires ; premier verre : urines troubles ; deuxième verre : urines claires.

Conjonctivite purulente datant de 2 jours avec présence de gonocoques.

Arthrite du genou et du coup de pied droits.

28 décembre, le malade a pris 8 gr. de 40 R. P. par jour pendant 7 jours.

Urètre : sérosité, rares gonocoques. Premier verre : urines claires, filaments ; deuxième verre : urines claires.

Conjonctive : très améliorée au bout de 2 jours. A la date du 28 décembre, ni pus ni gonocoques.

Arthrite : sans changement.

Donc conjonctivite gonococcique améliorée en 2 jours, guérie en 6 jours par le 40 R. P., sans aucun incident d'intolérance ou d'intoxication.

OBSERVATION 11.

(Communiquée par MM. R. Pagès et J. Duguet, de Rabat).

D... A., 40 ans, vient consulter le 20 janvier, pour une conjonctivite de l'œil droit apparue depuis 2 jours et qu'il attribue à la projection d'une gouttelette d'acide dans l'œil. Pas de signes de brûlure chimique, mais hyperémie conjonctivale diffuse avec un peu de larmolement. L'affection s'aggrave les jours suivants et le 26 janvier, il revient à la consultation avec une conjonctivite purulente. L'œil droit est le siège de sécrétions purulentes abondantes. Le malade se plaint de douleurs péri-orbitaires, de photophobie. Pas de lésions osseuses. Présence de gonocoques dans l'exsudat conjonctival. L'œil gauche est normal. Par ailleurs, blennorragie aiguë.

Traité aussitôt par le 1162 F. à la dose de 4 gr. par jour par voie buccale, en 4 prises de 1 gr. Le traitement local est limité à l'instillation biquotidienne d'une goutte de protargol. Dès le lendemain, la photophobie et la douleur ont disparu. La sécré-

tion purulente a considérablement diminué. Le 28 janvier, la conjonctive est nette, sans sécrétion ; seule persiste une hyperémie diffuse.

O. D. V. = 4/10.

Le 1^{er} février, à l'examen bactériologique, on ne trouve plus de gonocoques dans l'exsudat conjonctival réduit à quelques larmes. Guérison le 7 février.

O. D. V. = 10/10.

OBSERVATION 12.

(Communiquée par MM. Pagès et J. Duguet de Rabat).

A. B. D..., 22 ans, blennorragie aiguë ; est évacué d'urgence sur un hôpital de l'intérieur pour conjonctivite blennorragique de l'œil droit évoluant depuis 5 jours. A l'examen, le 29 janvier on constate l'existence d'une conjonctivite purulente avec infiltration des paupières, chemosis. Ulcération cornéenne occupant tout le cadran supéro-interne de la cornée. Douleurs oculaires très vives. L'examen bactériologique des sécrétions conjonctivales purulentes, très abondantes, confirme l'origine gonococcique de la conjonctivite. Œil gauche normal.

Traité aussitôt par le 1162 F., à la dose de 6 gr. par jour en raison de la gravité du cas. On y adjoint l'injection de 5 cm³ de lait. Localement les soins sont réduits à l'instillation biquotidienne de protargol.

Dès le 1^{er} février les sécrétions conjonctivales ont considérablement diminué. La photophobie et les douleurs ont disparu. La progression de l'ulcération cornéenne a été arrêtée net, et la perforation ne paraît plus à redouter. L'examen bactériologique des sécrétions conjonctivales ne montre que quelques globules de pus, des germes saprophytes banaux, mais plus aucun gonocoque.

O. D. V. = 1/60.

La dose de 1162 F. est alors réduite à 4 gr. par jour.

Le 5 février, il ne subsiste qu'une hyperémie conjonctivale diffuse avec quelques sécrétions catarrhales. L'ulcération cornéenne est en voie de cicatrisation.

O. D. V. = 1/20.

Le 10 février, guérison.

O. D. V. = 1/10.

L'ulcération cornéenne est cicatrisée et il ne subsiste qu'un leucome supéro-interne assez dense.

OBSERVATION 13.

(Communiquée par les mêmes auteurs.)

Moussa B..., 22 ans, est hospitalisé le 11 février pour conjonctivite purulente gonococcique de l'œil gauche, évoluant depuis trois jours.

A l'examen, l'œil gauche est le siège de sécrétions purulentes abondantes. Chémosis conjonctival. Photophobie. Pas d'ulcération cornéenne. Le laboratoire confirme la présence de gonocoques dans le pus conjonctival. O. G. V. = 1/8. L'œil droit est normal. V = 10/10.

Le malade est traité aussitôt par le 1162 F. à la dose de 4 gr. par jour. Localement les soins sont réduits à l'instillation biquotidienne d'une goutte de protargol.

Le lendemain, 12 février, la sécrétion purulente conjonctivale a beaucoup diminué. Le chémosis persiste. Mais surtout l'examen bactériologique du pus ne montre plus que quelques germes saprophytes. Les gonocoques rencontrés les jours précédents à deux examens successifs (10 et 11 février) ont disparu.

Le 14 février, la conjonctive ne présente plus aucune sécrétion purulente. Il ne subsiste qu'une hyperémie conjonctivale modé-

rée. Pas de gonocoques à un nouvel examen bactériologique.
O. G. V. = 1/13.

Le malade sort guéri le 19 février. O. G. V. = 10/10.

OBSERVATION 14.

Conjonctivite blennorragique chez un adulte, traitée par le 1399 F.

(Observation du centre prophylactique de Saint-Denis, MM. les
D^{rs} P. Blum, J. Bralez, M. Lardat.)

G..., 20 ans, se présente le vendredi soir 7 janvier à la consultation pour un écoulement abondant datant de 48 heures, et une conjonctivite datant de la veille. Les examens de laboratoire montrent dans l'écoulement de l'œil et de l'urètre des gonocoques nombreux, surtout intra-cellulaires.

Traité par le 1399 F. à la dose de 2 gr. 50 par jour, avec au niveau de l'œil instillations de sels d'argent, la conjonctivite s'améliora très rapidement. Sans traitement local dès le 10 janvier, il fut impossible de faire à cette date un prélèvement. L'œil est d'aspect normal, la conjonctive légèrement injectée à sa partie externe ; parallèlement, l'écoulement urétral traité localement par de grands lavages au permanganate diminuait et dès le lundi l'écoulement avait disparu. La guérison se maintient depuis.

Donc, conjonctivite et urétrite blennorragiques guéries en 4 jours par le 1399 F. sans aucun incident.

(Observation publiée presque en entier dans la thèse soutenue par Ronzaud le 3 février 1938 devant la Faculté de Paris.)

OBSERVATION 15.

Conjonctivite gonococcique traitée par le 1399 F.

(Observation prise dans le Service du Dr Archambaud à l'Hôpital Saint-Denis, avec la collaboration de P. Blum, J. Brazel, M. Lardat et C. Patron.)

Mme V..., 44 ans, entre à l'hôpital le 19 mars 1938 pour une conjonctivite de l'œil droit datant de 8 jours.

A l'examen d'entrée on constate un œdème palpébral droit considérable, s'étendant vers la joue et le front. Les paupières sont agglutinées par une sécrétion purulente jaune-verdâtre. La conjonctive se présente jaunâtre, infiltrée, épaissie, formant un bourrelet chémotique, recouverte de quelques fausses membranes minces. Les culs-de-sac sont rouges avec quelques points ecchymotiques. La paupière inférieure présente un léger ectropion. La cornée semble intacte. Le ganglion pré-auriculaire droit est nettement perceptible. La vision est défectueuse, les objets sont vagues et flous.

Le laboratoire montre dans le prélèvement oculaire de nombreux gonocoques surtout intra-cellulaires.

Traitée par le 1399 F. à la dose de 4 gr. par jour et localement par des pulvérisations d'argent colloïdal à 5 %, la conjonctivite s'améliore rapidement. Dès le 24 mars, soit 4 jours après le début du traitement, le prélèvement oculaire montre l'absence complète de germes. La conjonctive reste encore assez longtemps rouge, mais dès le 26 elle n'est plus épaissie ; l'œil n'est plus douloureux, la vision est bonne. Le traitement est cessé le 27 mars.

A noter que dans les antécédents de cette femme on trouve une salpingite datant de un an avec pertes jaunâtres très abondantes : les pertes avaient diminué mais existaient encore à l'entrée de la

malade à l'hôpital. Il ne fut pas fait de prélèvement génital le jour de l'entrée. Lorsque, 4 jours après, on voulut le pratiquer, les pertes étaient à peu près inexistantes, ayant encore diminué de volume après le traitement par le 1399 F. ; et chez cette femme, très suspecte de gonococcie génitale, il ne fut pas possible de mettre en évidence le gonocoque. Il nous a paru intéressant de faire diverses recherches hématologiques chez cette femme et de les pratiquer 10 jours après la fin du traitement par le 1399 F. au cours duquel la malade n'avait été incommodée en aucune façon.

Temps de saignement et de coagulation : normaux.

Taux d'hémoglobine : 80 %.

Valeur globulaire : 1,05.

Globules rouges : 3.800.000, normaux quant à la taille, forme et coloration.

Globules blancs : 8.000.

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles...	48 %
Polynucléaires basophiles.....	1,5 %
Polynucléaires éosinophiles...	10 % (dix)
Monocytes.....	33,5 %
Lymphocytes et moyens mono.	7 %
Pas d'éléments anormaux.....	

Donc conjonctivite blennorragique guérie par le 1399 F. associé au traitement local, avec disparition des gonocoques en 4 jours.

A ces 15 observations nous ajouterons les 5 cas publiés à la Société d'ophtalmologie de Paris par Magitot et ses collaborateurs : traitement des conjonctivites gonococciques par le 1162 F. (A. M. Magitot, A. Dubois, Poulsen, V. Geoffroy).

Ce qui fait l'intérêt de cette communication, c'est que les auteurs ont employé la chimiothérapie seule dans 4 cas de conjonctivite du nouveau-né.

3 succès furent obtenus chez les nourrissons en 6, 3 et 4 jours.

Il y eut dans le premier de ces cas une guérison apparente en 2 jours, puis une rechute due à l'interruption trop précoce de la thérapeutique et enfin de nouveau la guérison sous l'action du corps organo-soufré.

Un nourrisson fit au 5^e jour du traitement une élévation thermique à 38°5, et les jours suivants ne put tolérer le médicament ; chaque prise a été suivie de vomissements ; la médication ne put évidemment agir dans ces conditions.

Chez un adulte qui présentait une ulcération de la cornée au cours d'une conjonctivite datant de 8 jours, il y eut diminution de l'écoulement conjonctival. Mais cependant la cornée se perfora au 18^e jour de la conjonctivite, huit jours après le début du traitement sulfamidé.

Nous résumerons l'ensemble des observations dans les tableaux suivants :

ADULTES

Diagnostic	Début de la maladie remonté à	Corps employé	Doses quotidiennes maxima	Doses totales	Incidents	Date de la disparition des gonocoques	Durée d'hospitalisation	Séquelles
Dacryo-adénite bilatérale (Dollfus)	2 jours	46 R. P. sans traitement local	4 gr.	32 gr.	0	4 ^e jour	8 jours	0
Conjonctivite gauche, traitée d'abord par la méthode classique (Dollfus)	34 jours	1162 F. avec trait. local	3 gr.	24 gr.	0	4 ^e jour	15 jours	0
Conjonctivite gauche avec ulcération cornéenne et hypopyon, traitée d'abord par la méthode classique (Dollfus)	5 jours	Id.	3 gr.	36 gr.	Asthénie légère	4 ^e jour	18 jours	0
Conjonctivite (Pautrier et Laugier)	2 jours	40 R. P. trait. local non signalé	8 gr.	56 gr.	0	6 ^e jour	Tr. ambulatoire	0
Conjonctivite droite (Blum-Bralez, Lardat, Patron)	8 jours	1399 F. + trait. local	4 gr.	28 gr.	Modification de la formule sanguine	4 ^e jour	16 jours	0
Conjonctivite (Blum-Bralez-Lardat)	24 h.	1399 F. sans trait. local	2 gr. 50	12 gr. 50	0	3 ^e jour	Tr. ambulatoire	0
Conjonctivite droite (Pagès-Duquet)	6 jours	1162 F. avec trait. local	4 gr.	?	Erythème de la face	4 ^e jour		0
Conjonctivite droite avec ulcération cornéenne (Pagès et Duquet)	5 jours	1162 F. avec trait. local	6 gr.	54 gr.		3 ^e jour		leucome
Conjonctivite gauche (Pagès et Duquet)	5 jours	1162 F. avec trait. local	4 gr.			24 h.		
Conjonctivite avec complications cornéennes chez un syphilitique (Magitot)	8 jours	1162 F. + trait. local	4 gr.	32 gr.	0			Perforation du globe au 18 ^e j., 8 jours après le début du tr.

Commentaires.

Ces résultats ont donc été extrêmement satisfaisants.

L'action anti-bactérienne des corps organo-soufrés tarit la blennorrhagie oculaire aussi rapidement que le sérum de Roux fait disparaître les fausses membranes d'une angine diphtérique. Nous disposons d'une médication vraiment spécifique de la conjonctivite blennorragique.

Neuf conjonctivites du nourrisson sur 10 (1 enfant s'étant montré intolérant) ont guéri en une moyenne de 5 à 6 jours, alors qu'une statistique faite à la clinique d'ophtalmologie de la Faculté montre qu'entre 1921 et 1925 les guérisons survenaient en une moyenne de 18 jours. La chimiothérapie est donc un adjuvant extrêmement précieux dans la thérapeutique de la blennorrhagie oculaire du nouveau-né.

Chez l'adulte on n'a plus le droit de se passer de la chimiothérapie dans une affection dont tous les ophtalmologistes connaissent la gravité et dont le traitement demeurerait jusqu'à présent long, douloureux, délicat, parfois aussi bien décevant lorsqu'existent des complications cornéennes. La chimiothérapie organo soufrée transforme de façon heureuse le pronostic de cette affection. C'est là l'opinion de Pagès et Duguet de Rabat, opinion à laquelle nous nous rallions entièrement.

En effet, cinq conjonctivites de l'adulte sur six dont deux avec ulcération cornéenne, et une dacryoadé-

nite bilatérale ont guéri en une moyenne de 4 jours, date à laquelle disparaissent les gonocoques; mais en 24 heures, les douleurs diminuent ou disparaissent, ainsi que la photophobie et la sécrétion conjonctivale.

Institué *précocement*, la chimiothérapie raccourcit l'évolution de la lésion cornéenne et simplifie considérablement le traitement. Faisant disparaître le gonocoque des sécrétions conjonctivales, elle réalise la meilleure protection de l'œil sain.

Sur les lésions cornéennes déjà constituées l'action des produits organo-soufrés semble moins efficace. Ces résultats sont comparables à ceux que l'on obtient dans l'urétrite; aussi nous en rapportons-nous à l'expérience des urologistes pour en inférer la conduite à tenir dans des cas cliniques non signalés mais possibles.

PRODUITS EMPLOYÉS.

Ce sont ceux qui ont fait leur preuve dans l'urétrite :

1162 F.	}	de grande activité, mais toxiques.
1399 F.		
46 R. P.	}	d'activité moindre, mais inoffensifs.
40 R. P.		

Faut-il les employer seuls ou en traitement mixte ? Il ne fait pour nous aucun doute et nous sommes entièrement d'accord avec le Professeur Terrien et M. A. Dollfus — et nous suivons en cela l'expérience

des urologistes — qu'il convient d'employer le traitement mixte.

Il nous semble en effet fort imprudent d'abandonner un traitement qui a fait ses preuves et qui s'accommode parfaitement avec la nouvelle thérapeutique chimiothérapie. Comme dans les urétrites, le traitement local permettra probablement d'obtenir la guérison avec des posologies moins élevées de corps organo-soufrés.

Traitement local.

Quel produit employer ? Il semble préférable de recourir au permanganate de potasse et aux instillations de collyres à base d'argent. Signalons que pour ce dernier médicament, Pautrier et Laugier associant l'argyrol à la chimiothérapie soufrée dans le traitement des urétrites ont eu des résultats inférieurs à ceux obtenus par le traitement exclusif ou le traitement associé à la méthode de Janet. Ces auteurs se demandent s'il y a antagonisme entre le produit ingéré et le sel d'argent. Par contre, tous les Urologistes se sont déclarés satisfaits du permanganate de potasse.

Une méthode qui n'a pas été employée mais qui serait intéressante à étudier consisterait en lavages oculaires par le 40 R. P. Ce médicament a une action antigonococcique certaine, inférieure à celle du 1162 F., mais il est atoxique. *Per os*, il a donné à Pautrier et à Laugier la guérison d'une conjonctivite d'adulte en 6 jours (obs. 10). Il serait possible d'appliquer en ophtalmologie, la méthode de Zorn, de

Colmar, qui a guéri en 10 à 15 jours plusieurs urétrites gonococciques par l'injection intra-urétrale de 40 R. P.

Le traitement local comporte aussi la destruction des repaires du gonocoque : culs-de-sac conjonctivaux ou sacs lacrymaux.

En effet, l'expérience de la blennorragie urétrale enseigne qu'il faut traiter localement : skénites, kystes du prépuce, etc... sous peine d'insuccès par réinfection.

Posologie des médicaments employés.

Chez les nourrissons, après avoir prescrit 0 gr. 50 de 1162 F. ou de 1399 F. répartis en 4 biberons, Dollfus, à la suite d'un cas de cyanose, a obtenu d'aussi bons résultats en employant la dose de 0 gr. 25 *pro die*, suivant en cela la règle préconisée par Guillaud, Vallée et Bourgoûin, 8 cgrs par kilogramme. Magitot emploie à peu près les mêmes doses de 0 gr. 25 *pro die*.

L'étude de l'élimination du corps nous amène à penser qu'il faut atteindre rapidement un seuil thérapeutique et ensuite l'entretenir par de faibles doses, c'est à dire donner : le premier jour, 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par exemple de 1399 F. : le deuxième jour, 0 gr. 25, les jours suivants 0 gr. 10 à 0 gr. 15 répartis en 4 biberons. C'est le principe de la méthode dégressive. On évitera ainsi les récidives (cas de Magitot) par une thérapeutique interrompue trop tôt.

Chez les nourrissons déficients — prématurés — ou intolérants le 46 R. P. et le 40 R. P. peuvent être

employés à la dose de 2 gr. par jour comme le montre l'expérience des pédiatres.

Chez l'adulte.

La posologie adoptée est à peu de chose près celle des Urologistes : 2 à 3 gr. par jour du 1162 F ou de 1399 F. ; 8 à 10 gr. de 46 R. P. ou de 40 R. P. ; d'autant plus qu'il s'agit le plus souvent de blennorragie génitale et oculaire associées.

Accidents et incidents.

Nous avons eu chez le nourrisson 2 cas de cyanoses : il est probable qu'il faut les rattacher aux formes de cyanose dues à une diminution de la réserve alcaline et réagissant bien au bicarbonate de soude.

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que ces cyanoses sont sans gravité et permettent de continuer un traitement prudent.

Cependant un des nourrissons (observation 6) présenta après 1 gr. 75 de 1399 F., une cyanose de la face et des extrémités très intenses, qui obligea à suspendre pendant quelques jours le traitement général. La cyanose disparut rapidement.

Dans 3 cas : observations 6 et 7 (nourrissons), observation 12 (adulte), nous avons eu des modifications de la formule sanguine. Le cas n° 6 présenta une augmentation des leucocytes portant sur le taux des mononucléaires avec baisse du taux proportionnel

des polynucléaires. Si nous prenons la formule de Tchakhotine, nous avons : $E = 6.000$ avec $M/P = 1$, et dans le deuxième : $E = 4.400$ et $M/P = 2,25$. C'est là un phénomène d'hypérisie clinique. En valeur absolue les polynucléaires n'ont guère d'ailleurs diminué : 2950 le 18 janvier 1938 ; 2610 le 28 janvier.

Il est probable que le nourrisson de l'observation 7 a présenté des phénomènes analogues.

En attendant une confirmation clinique plus ample des expériences de Tchakhotine, la prudence semble indiquée dans la conduite du traitement.

Quant à notre malade personnelle (obs. 15) elle a présenté une éosinophilie notable après son traitement ; ce que Fernet, Durel et Pellerat signalent sans pouvoir en donner d'explications.

Un malade de Magitot a présenté des vomissements à la suite d'absorption de 0 gr. 25 de 1162 F. par jour. Il nous paraît indiqué en face d'un cas d'intolérance semblable d'employer un autre corps tels que le 1399 F. ou le 40 R. P. Car, comme il a été dit plus haut, certains individus intolérants à un produit supportent parfaitement un autre.

Pour la conduite du traitement, nous sommes d'accord avec les Urologistes : quand le médicament agit, il agit avant le 5^e jour. Jusqu'à présent, en ophtalmologie, son action a été constante ; mais en cas d'organo-sulfo-résistance à l'égard d'un composé organo-soufré, il y aurait lieu de tenter un produit voisin ; et l'on pourrait obtenir des résultats paral-

lèles à ceux de Palazzoli qui ayant eu un échec avec le 1162 F., guérit ensuite parfaitement une vulvo-vaginite par le 1399 F.

L'organo-sulfo-résistance pourrait être due aussi à une association microbienne ou en terrain rendu déficient par syphilis, tuberculose, paludisme, etc... Rappelons ici qu'il ne faut pas associer les organosoufrés aux arsenicaux, au mercure ou à l'or.

Si le nombre des conjonctivites gonococciques microbiennes diminue il est possible que l'on voie à l'avenir un plus grand nombre de conjonctivites amicrobiennes métastatiques de Fournier. Nous savons que Duguet et Pagès suivent actuellement un cas où la médication par le 1162 F. a déclenché brutalement une série de complications : rhumatisme polyarticulaire, conjonctivite amicrobienne de l'œil sain avec légère réaction irienne, qui doivent faire discuter soit le rhumatisme articulaire aigu franc soit l'ophtalmie rhumatismale gonococcique de Fournier, par mise en liberté de toxines gonococciques provenant de la désintégration microbienne sous l'action de la chimiothérapie. L'état de ce malade s'améliore d'ailleurs lentement.

En terminant, disons que le traitement devra être précoce et mixte.

On suivra les règles classiques :

Eviter les cathartiques salins, les aliments contenant du soufre, surveillance du spectre sanguin et de la formule leucocytaire.

Enfin, une notion se dégage de l'expérimentation

des organo-soufrés en ophtalmologie comme en urologie : la nécessité d'une surveillance médicale constante du malade en traitement.

Si possible, le malade s'alitera ou gardera la chambre ; quant aux nourrissons, ils sont suivis de la même façon et au besoin hospitalisés.

CONCLUSIONS

I. — La chimiothérapie par le 1162 F., le 1399 F., le 40 R. P. et le 46 R. P., raccourcit l'évolution des complications oculaires de la blennorragie, et en particulier des conjonctivites, arrête l'extension des lésions cornéennes et simplifie considérablement le traitement.

II. — Cette thérapeutique doit être appliquée précocement.

III. — A elle seule elle pourrait suffire, semble-t-il à obtenir la guérison dans presque tous les cas.

IV. — Cependant comme en blennorragie urétrale, il est prudent d'y adjoindre les traitements classiques, de manière à employer une posologie moins élevée et à éviter ainsi les accidents et incidents.

V. — La chimiothérapie ne doit être employée que sous surveillance médicale rigoureuse, et d'autre part à doses fractionnées mais répétées. Les nourrissons seront hospitalisés.

VI. — Ainsi surveillée médicalement, donnée à dose prudente mais fractionnées, les incidents sont

peu importants et ne peuvent être mis en balance avec la gravité de l'infection.

VII. — Lorsque le 1162 F. et 1399 F. sont mal tolérés ou contre indiqués il nous semble qu'il faille recourir au 40 R. P. ou au 46 R. P ; ces médicaments étant moins actifs mais pratiquement atoxiques.

Vu : le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu : Le Président de la thèse,
TERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIES

BIBLIOGRAPHIE

DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DE LA BLENNORRAGIE OCULAIRE

- Blum (Paul), Bralez (Jean) et Lardat (Max).* — In thèse de Ronzeaud, p. 65, soutenue le 3 février 1938, devant la Faculté de Paris.
- Dollfus (M. A.), Di Matteo et Proux (Mlle).* — Essais de chimiothérapie des complications oculaires de la gonococcie par les dérivés organiques du soufre. Communication à la Société d'ophtalmologie de Paris du 16 février 1938 (Bulletin de la Société d'ophtalmologie, février 1937).
- Magitot (A. M.), Dubois-Poulsen (A.) et Geoffroy (Y.).* — Traitement des conjonctivites gonococciques par le 1162 F.
- Pagès (R.) et Duquet (J.)* (de Rabat). — Chimiothérapie de la conjonctivite blennorragique; le 1162 F.
- Pautrier (L. M.) et Laugier (P.).* — La chimiothérapie de la blennorragie masculine. Et plus particulièrement p. 70 du compte rendu de la conférence de chimiothérapie de la blennorragie, 24 mars 1938.
- Terrien (M. F.).* — Conseils de prudence dans la chimiothérapie des affections oculaires de la gonococcie. Discussion à la Société d'ophtalmologie de Paris, du 16 février 1938.
- Voir aussi : *P. C. Bucy*, Névrite optique toxique causée par le sulfamilamide (J. A. M. A., 25 septembre 1937, p. 109, n° 13).

BIBLIOGRAPHIE

DE LA CHIMIOTHÉRAPIE RÉCENTE ANTI BLENNORRAGIQUE.

Devant le nombre croissant de publications, il n'est pas possible de citer tous les ouvrages.

Consulter particulièrement : les auteurs par qui ont été pratiquées les premières expérimentations valables sur le traitement de la gonococcie par le 1162 F. Ce sont les publications principes de :

Dees et Colston. — The Journal Am. Vred. Ass., 29 mai 1937, en Amérique.

Durel (Pierre). — Annales des maladies vénériennes, août 1937,

et d'autre part :

Conférence de la chimiothérapie de la blennorragie. Paris 21 mars 1938.

Enquête de la Vie Médicale, 1938, t. 19, p. 48-75.

Société de Médecine de Paris. Séance du 11 février 1938.

Réunion de la Société de Dermatologie, 4 novembre 1937.

BIBLIOGRAPHIE

CLASSÉE SUIVANT LES DIFFÉRENTS CORPS EMPLOYÉS PAR LES AUTEURS DANS LE TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE.

A. — 1162 F.

Anwyl Davies. — Brit. Med. J., 1937, t. 2, p. 553.

Ballenger, Elder et Donald (Mac). — Sulfamilamide et thermo-thérapie dans les infections par le gonocoque (J. A. M. A. 109, 25 sept. 1937).

— Bull. Crawford, W. Long. Hem. Hosp., 1937, p. 12.

Barbellion. — Etat actuel de la chimiothérapie anti-blennorragique (Journal des Praticiens, 16 avril 1938).

- Bocage et Motz.* — Bull. Soc. Fr. Derm., 1937, p. 1906.
- Brulé, Hillemand, Vildé.* — Trois cas de rhumatisme gonococcique traité par le 1162 F (Bull. Soc. Méd. Hôp., 1937, t. 53, p. 1645).
- Cokkinis.* — Traitement de la gonorrhée par le sulfamilamide. Technique, effets toxiques, premiers résultats dans 250 cas (Brit. Méd. J., 1937, t. 2, p. 905, 918).
- Crean.* — Lancet, 1937, n° 233, p. 895.
- Dees et Colston.* — Le sulfamilamide dans les infections gonococciques (J. A. M. Assoc., 1937, t. 108, p. 1855).
- Delaunay.* — Gaz. Méd. Nantes, 1937, t. 50, p. 610.
- Dreyfus.* — Traitement de la blennorragie par les ondes courtes (Presse Médicale, n° 99, 1937).
- Duret.* — Action du 1162 F. dans la blennorragie (Annales des maladies vénériennes, août 1937).
- Chimiothérapie de la blennorragie (Presse Médicale, n° 99, 1937).
- Bulletin de la Société Fr. de Dermatologie, nov. 1937.
- Aperçu d'ensemble sur les récents antistreptococciques de synthèse (Société de Médecine, Limoges, 8 janv. 1938).
- Erskine, Johnson Lloyd.* — La sulfamilamide dans le traitement des infections gonococciques (Brit. Med. J., 18 sept. 1937).
- Paton (P. J.) et Eaton (J. C.).* — Sulfhémoglobulinémie et méthémoglobinémie consécutives à l'administration de para-amino-benzène-sulfonamide (The Lancet, 15 mai 1937, n° 5933, p. 1159).
- Pautrier et Laugier.* — Conf. de chimiothérapie p. 71.
- Peters (B. A.) et Havard (R. V.).* — Lancet, mai 1937, n° 232, p. 1273.
- Purdie (A. W.) et Fry (R. M.).* — Lancet, 3 juillet 1937, n° 233, p. 18.
- Ravina (L.).* — Indications et accidents du para-amino-phényl-sulfamide (Presse Médicale, 2 mars 1938).

- Rimington (C. L.)*. — Chem. et Industr., 22 janvier 1938, p. 87.
- Rotter*. — J. A. M. A., 25 sept. 1937, n° 109, p. 1038.
- Schonberg (J. L.)*. — Eruptions purpuriques et scarlatiniformes survenues après le sulfanilamide (J. A. M. A., 25 sept. 1937, n° 109, p. 1035).
- Schwartz (W. F.) et Carvin (C. F.), Koletsky (S.)*. — J. A. M. A., 29 janvier 1938, p. 378.
- Schwentker (F. F.) et Gelman (S.)*. — Bull. Johns Hopkins Hosp. août 1937, n° 61, p. 136.
- Southworth (H.) et Hamilton*. — Proceedings of the Society for experimental biology and medicine, février 1937, n° 36, p. 58).
- Special Article from The A. M. A. Chemical laboratory, J. A. M. A.* 6 novembre 1937, 109, n° 19, 1531-1539.
- Tecon (M.)*. — Praxis, n° 20 p. 288.
- Touraine, Durel et Baulouin*. — Agranulocytose après para-amino-phényl sulfamide au cours d'un traitement anti-blennorrhagique Soc. de Derm, 9 décembre 1937, in bulletin, p. 2072-2077).
- Wendel (W. B.)*. — J. A. M. A., 9 oct. 1937, n° 109, p. 1216.
- Young (C. J.)*. — Agranulocytose et para-amino-benzène-sulfonamide (Brit. Med. Journal, 17 juil. 1937, n° 3937, 105).
- Favre, Gaté, Jambon et Lacassagne*. — Conférence de chimiothérapie, p. 93.
- Fernet, Durel, Pellerat*. — Traitement de la blennorrhagie chez la femme par la chimiothérapie interne (Conférence de chimiothérapie p. 28).
- Ferrabouc, Herriou, Goulème*. — Bull. Soc. Méd. Hôpitaux, 1938, t. 54, p. 39.
- Gandy, De Winter*. — Le sulfanilamide dans le traitement des gonococcies (Presse Médicale 1938, p. 86).
- Girard, Durel et Gallix*. — Bull. Med., 1937, t. 51, p. 631.

- Grollet.* — Conf. de chimiothérapie, p. 26.
- Hanchell.* — Brit. Med. J., t. 2, p. 636-1038, nov. 1937.
- Herrold.* — Urol. et Cut. Rev., 1937, t. 41, p. 463.
- Lardat (Max).* — Traitement de l'urétrite blennorragique par 1462 F. (Journal d'Urologie, t. 45, n° 1, janv. 1938).
- Lavenan (M.).* — Des avantages et des inconvénients du para-amino-benzène sulfamide (Soc. de Médecine de Paris du 11 février 1938).
- Morton et Whitby.* — Le sulfanilamide dans les infections blennorragiques (Brit. Med. J., 30 oct. 1937).
- Hanlon (O').* — Le sulfanilamide dans les infections blennorragiques (Brit. Med. J., 1937, n° 2, p. 877).
- Orr (H.).* — Le sulfamide dans le traitement de la gonorrhée (The Canadian Medical Association, vol. 37, n° 4, octobre 1937).
- Palazzoli et Bovet.* — Presse Médicale, 1938, p. 99.
- Les applications récentes de la chimiothérapie dans le traitement de la blennorragie (Annales Médico-Chirurgicales, mars 1938, p. 90).
- Pautrier et Laugier.* — La chimiothérapie de la blennorragie masculine (conférence de chimiothérapie de la blennorragie, p. 62).
- Quintart.* — Presse Médicale, 1938, p. 86.
- Reuter.* — L'utilisation du sulfanilamide dans le traitement de la blennorragie Med. Annals of the District of Columbia, vol. 6, n° 5, mai 1937).
- Ravina.* — Indications et accidents du para-amino-phényl sulfamide (Presse Médicale, 2 mars 1938).
- Ronzeaud.* — Essais de traitement de la blennorragie et d'infections urinaires par les sulfamides et les sulfones. Thèse Faculté de Médecine de Paris, 1938.
- Roper (R.).* — Le sulfanilamide dans le traitement de la blennorragie (Lancet, 1937, t. 233, p. 1166).

Russel D. Herold. — Traitement des affections de l'appareil urinaire par le sulfamide (The proced of the institute of Medicine of Chicago, vol. 2, n° 15, 15 juin 1937).

— Traitement de la blennorragie et des autres infections de l'appareil urinaire par le sulfanilamide (The Urologic and cutaneous rewiew Chicago, juillet 1937).

Sézary. — Bull. Soc. Fr. de dermatologie, discussion du 4 nov. 1937.

Taut. — Le traitement de la blennorragie par le para amino-phényl sulfamide (Bruxelles Médical, oct. 1937).

Whitby. — Brit. Med. J., 1937, t. 2, p. 626-829.

B. — I1(F-acétylamirrophényl) sulfone (1399 F.).

Blum, Bralez et Lardat. — In thèse de Ronzeaud. Paris, 1938.

Colas (de Lyon). — Conférence de chimiothérapie, p. 79.

Durel. — Bull. Soc. Fr. Dermat., 1937 p 1850.

Fernet, Durel et Pellerat. — Conf. de chimiothérapie, p. 39, 45, 55.

Heitz-Boyer, Nitti, Tréfouël. — Bull. Soc. Fr. Dermat., 1937, p. 1899.

Palazzoli et Boret. — Bull. Soc. Fr. derm., 1937, p. 1900.

— Presse Médicale, 1938, p 99.

— Annales Médico-Chir., mars 1938.

Pautrier et Laugier. — Conf. de chimiothérapie, p. 75.

Turon. — Premiers résultats du traitement de la blennorragie par le 1399 F. (Soc. Méd. Militaire française, 10 mars 1938.

C. — Chlorhydrate de sulfamido-chr soïdine.

Ehlers. — Med. Klin., 1936, n° 43, p. 1486.

Weiser (A.). — Med. Klin., n° 20, 1937.

D. — 4-nitro-amino-diphényl-sulfoxyde (62 G.).

Levaditi, Girard et Vaisman. — Bull. Soc. Fr. derm., 1937, p. 1887.

Levaditi et Vaisman. — Presse Médicale, 1937, p. 1374.

Milian. — Bull. Soc. Fr. Derm., 1937, p. 1904.

Milian, Mansour et Smilovici. — Conf. de chimiothérapie, p. 19.

Pinard, Chiche et Levy (F. M.). — Bull. Méd. Soc. Méd. Paris, 11 février 1938.

E. — P-Amino-phényl-sulfonyl-aminophényl-diméthyl-sulfamide (D. B. 90).

Dietel (F.). — Kurze Mitteilung Buber interne gonorrhoebehandlung (Deut. Med. Woch., n° 51, du 17 déc. 1937, p. 1910).

Felke. — Die chemotherapie der gonorrhoe (Deut. Med. Woch., n° 37, 10 sept. 1937, p. 1393 ; Mün. Med. Woch., 1937, t. 84, p. 1867).

Fischer-Fortsch. — Thérap., 1937, p. 553.

Grütz. — Neue Grundlegung, für die Gonorrhoebehandlung (Münch. Med. Woch., n° 31, 30 juillet 1937, p. 1201.

Hullstrung-Krause. — Deut. Med. Woch., 1938, t. 64, p. 114.

Löhe, Schölzke et Zürn. — Med. Klin., 1938, t. 34, p. 11. Réponse à l'enquête de la Vie Médicale, 10 février 1938, p. 91.

Oppenheim et Wanderer. — Med. Klin., n° 52, du 28 déc. 1937.

Scherber et Domes. — Wien. Med. Woch., 1937, t. 50 p. 49-51.

**F. — Para-amino-phényl-sulfamide
formaldéhyde sulfite de soude (109 M).**

Grollet. — Conf. de chimiothérapie, p. 25.

**G. — Benzyl-amino-phényl-sulfamide (46 R. P.)
et P-(γ -phényl-propyl-amino) benzène-sulfamide
 α - γ -disulfonate de sodium-(40 R. P.).**

Durel. — Bull. Soc. Fr. Derm., 1937, p. 1850.

Fernet, Duvel, Pellerat — Conf. chimiothérapie, p. 34, 35, 40.

Jausion. — Bull. Soc. Fr. Derm., 1937, p. 1891 (Conf. de Chimiothérapie, p. 52).

Johnson et Pepper. — J. Am. Méd. Assoc., 1938, t. 110, p. 51.

Pautrier et Laugier. — Conf. de chimiothérapie, p. 60 et 75.

Zorn (de Colmar). — Conf. de chimiothérapie, p. 77.

BIBLIOGRAPHIE

DES ACCIDENTS ET INCIDENTS DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE.

Archer (H. E.) et Discombe G. — Sulfhémoglobinémie. Ses causes et sa prévention. Etude se rapportant surtout au traitement par le sulfanilamide.

Berg (S.), Newark et Holtzmann (M.). — J. Am. Med. assoc., 29 janv. 1938, n° 110, p. 370.

Bigler (J. A.), Clifton (W. Mac), Werner (M.). — J. A. M. A., 21 janvier 1938, n° 110, p. 343.

Borst (J. G.). — Mort par agranulocytose à la suite d'un traitement par le prontosil blanc (Lancet, 26 juin 1937, n° 5939, p. 1519).

Brown (D. D.), Drew Smith (J.) et Gibert (G. F.). — The Lancet, 1937, n° 233, p. 446.

Bucy (P. C.). — Névrite optique toxique causée par le sulfanilamide (J. A. M. A., 25 septembre 1937, p. 109, n° 13).

Cokkinis (A. J.). — Traitement de la gonorrhée par le sulfanilamide technique, effets toxiques, premiers résultats dans 250 cas (Brit. Med. Journal, 6 nov. 1937).

Colebrook. — Brit. Med. J., 6 nov. 1937, p. 928.

Colebrook et Kenny (M.). — Traitement des infections puerpérales humaines et des infections expérimentales des souris par le prontosil (The Lancet, 6 juin 1936).

Dalimier. — Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris, janvier 1938, n° 142, p. 34.

Dawidowicz (M.). — Un cas de méthémoglobinémie au cours du traitement par l'anti-streptine (Warszawskie Czasopismi lekarskie, 1937, n° 14, p. 34).

Delaunay. — Gazette méd. de Nantes, déc. 1937, n° 50, p. 610.

Delille (A.), Lestocqnoy, Tiffeneau, Wolinetz et Meyer (J. J.). — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, nov. 1937, n° 53, p. 1246.

Discombe (G.). — Sulfhémoglobinémie après traitement par le sulfanilamide (The Lancet, 13 mars 1937, P. 626).

Durel (P.). — Action dans la blennorragie du 1162 F. (La Presse Médicale, 5 janvier 1938).

Editorial. — Sulfanilamide et leucocytes (J. A. M. A., 29 janvier 1938, n° 110, p. 372).

Felke (M). — Münch. Med. Woch., 1937, p. 1867.

Fernet, Durel, Pellerat. — Conf. de chimiothérapie, p. 54.

Foulis (M. A.) et Barr (J. B.). — Brit. Med. J., 27 février 1937, p. 445.

Franck (L. J.). — Maladies de peau (dermatitis) dues au sulfanilamide (J. A. M. A., 25 septembre 1937, n° 109, p. 1012).

Frost (L. D. B.). — Sulfhémoglobinémie après chimiothérapie antistreptococcique (The Lancet, 27 février 1937, n° 232, p. 510).

Gaté, Cuilleret et Bondet. — A propos du traitement de la blennorragie par le 1162 F. (Soc. Fr. de Derm. (Filiale de Lyon, décembre 1937).

Gley (M. P.). — Action sur le sang des dérivés de l'aniline par

absorption simultanée du soufre et du 1162 F.) (Bull. Ac. Méd., 23 novembre 1937, n° 118, p. 377).

Goodmany (M. H.) et Lévy (C. S.). — Eruption pendant un traitement par le sulfanilamide (J. A. M. A., 25 septembre 1937, n° 109, p. 1011).

Gournay (J. J.) et Le Balch (Y. M.). — Contribution à l'étude clinique des antistreptococciques non azoïques (Biologie Médicale supplément., 1937, p. 10).

— Conf. de chimiothérapie, p. 57.

Guillaud (J.), Vallée et Bourgouin (M.). — Bull. Méd., 12 janv. 1938, n° 4, p. 49.

Hagemann (P. O.) et Blake. — Réaction fébrile spécifique au sulfanilamide (J. A. M. J., 28 août 1937).

Hammond (J. A. J.). — Lancet, 1937, n° 232, p. 1484.

Harvey et Janaway. — Anémie hémolytique aiguë au cours du traitement par le para-amino benzène-sulfamide (J. A. M. A., juil. 1937, n° 109, p. 12).

Heitz-Boyer, Nitti, Tréhouël. — Une nouvelle médication contre la blennorragie, le 1399 F. (Discussion MM. Lavenant, Gauthier, Bouchard et J. Janet) (Journ. d'Urologie, janv. 1938).

Hüllstrung (H.) et Krause. — Un cas de polynévrite bilatérale des membres inférieurs par le traitement D. B. 90 (D. M. Woch., 1938, n° 64, p. 114).

Humphrey (G. P.). — Idiosyncrasie au prontosil blanc (Brit. Med. Journ., 2 oct. 1937).

Jaubert et Motz. — Une grave surprise dans la chimiothérapie des gonocoques, action sur la spermatogénèse (Siècle médical, 15 fév. 1938).

Jennings (G. H.) et Southwell-Sander (G.). — Anémie et agranulocytose au cours d'une thérapeutique sulfanilamidée (The Lancet, 16 oct. 1937, n° 223, p. 898).

Kane (J. L.). — Ulster Méd., 1937, n° 6, p. 144.

- Kohn (S. E.).* — Anémie au cours du traitement par le sulfanilamide (J. A. M. A., 29 septembre 1937).
- Löhe Schölske (K.) et Zürn (D.).* — Med. Klin., 7 janvier 1938, n° 34, p. 11.
- Levy (G.).* — Soc. de Dermatosyphil. Discussion du 4 nov. 1937.
- Long et Bliss.* — Para-amino-benzène-sulfonamide et ses dérivés. (J. A. M. A., 2 janvier 1937, n° 108, p. 132).
- Marshall (E. K.) et Walzl (E. M.) (J. R.).* — Bull. of Johns. Hopkins Hospital, août 1937, n° 61, p. 140.
- Martin et Delaunay.* — Annales Medico-chir., mars 1938.
- Menville (J. C.) et Archinard (J. J.).* — Eruptions cutanées chez des malades recevant du sulfanilamide (J. A. M. A., 25 sept. 1937, n° 109, p. 1008).
- Millet (J.).* — J. A. M. A., 15 octobre 1937, n° 109, p. 1940.
- Model (A.).* — Agranulocytose et para-amido-benzène-sulfamide (Brit. Med. Journal, 7 août 1937, n° 3996, p. 295).
- Monte Salvin.* — Hypersensibilité au sulfamide (J. A. M. A., 25 sept. 1937).
- Myers, Herde et Balcersky.* — Un cas de dermite exfoliatrice, après emploi de sulfanilamide (J. A. M. A., déc. 1937, n° 109, p. 1983).
- Nettle (P.).* — Agranulocytose (New. Eng. Med. J., n° 216, 1937).
- Newman (B. A.) et Sharlit (H.).* — La sulfanilamide agent photosensibilisateur de la peau (J. A. M. A., 25 sept. 1937).
- Palazzoli (M.) et Bovet (D.).* — Presse médicale, janv. 1938, n° 6, p. 99.
-

2750. — Imp de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine Paris. — 5-1938
